ISSN : 0048 – 7848
VOL. 105 APRILIE – IUNIE Nr. 2
2001

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SIGILLUM SOCIETATIS MEDICINALIS ET NATURÆ CURIOSORUM IN PRINCIPATU MOLDAVIÆ
SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de :

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI
EDITURA POLIROM IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, ALLA VÂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

- C. Aldescu
- V. Armaşu
- V. Astărăstoae
- Tania Bernstein
- E. Bild
- O. Brumaru
- V. Burlui
- Rodica Chiriac
- V. Chiriţă
- D. Chiseliţă
- T. Ciornea
- Gh. Costăchescu
- Carmen Cotrutz
- C. Cotrutz
- C. Cotuţiu
- D. Costin
- M. Covic
- Gh. Dănilă
- Şt. Dimitriu
- C. Dinu
- C. Dragomir
- C. Fătu
- Doina Frâncu
- Viorica Gavăt
- M.R. Găleşanu
- Mariana Graur
- J. Hurjui
- N. Ianovici
- G. Mihalache
- T. Mihăescu
- O. Mungiu
- G.I. Pandele
- L. Pendefunda
- Gh. Petrescu
- Zenaida Petrescu
- Georgeta Siniţchi
- C. Stanciu
- I. Stratan
- Felicia Ştefanache
- F. Topoliceanu
- E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretar general de redacţie
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG,
Lucian INDREI, Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU,
Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 105/2001, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIALE

Valeriu Rusu : Idei preconcepute în medicină 207
Gioconda Dobrescu: Neurogliobiologia – o provocare pentru mileniul III 210

ACTUALITĂŢI

C. Stanciu: Self-Expanding Metal Stents for Malignant Esophageal Stenoses 213
Corina Cianga, P. Cianga: FcRn – Un receptor complex 218
Elena Emanuela Braha, Ortansa Stoica: Importanţa enzimelor sistemului CYP P450 în metabolismul xenobioticelor 223
Şt. Buţureanu, Fl. Chişleag, Florentina Pricop: Microlaparoscopia diagnostică şi terapeutică 229
Eugenia Duca: Febra de origine neprecizată: etiologii infecţioase şi principii de diagnostic (I) 233
M. Pricop: Relaţia terapie hormonală de substituţie – procese proliferative genito-mamare 237
M.D. Scutariu, Corina Ciupilan: Considerente morfo-funcţionale velo-faringiene 244
Carmen Lăcrămioara Zamfir, Anca Indrei, Lavinia Carja, Cezara Răileanu: Diferenţieri structurale şi funcţionale ale cartilagiului de tip elastic din peretele conductului auditiv extern 247
G. Malgarinous: Gastric Carditis: An Update 251
Alina Pleşa, C. Stanciu: Screening-ul pentru cancerul esofagian – tendinţe şi posibilităţi actuale ... 254
Mihaela Dimache, V.L. Drug, C. Stanciu: Actualităţi în diagnosticul bolii de reflux gastro-esofagian 260
Anca Artenie, R. Artenie: Unele aspecte privind patogenia nefropatiei diabetice 265
Monica Mihaela Scutariu, Maria Voroneanu, Maria Ursache: Răspândirea cancerului oral – argument pentru acţiuni prevenţionale 272
Elena Butnaru, Maria Proca: Implicaţii toxicologice ale unor toxice minerale prezente în alimente 278

ARTICOLE ORIGINALE

Verona Mihai, C. Grigoraş, T. Mihăescu: Tuberculoza la copii în judeţul Iaşi 1998 – 1999 283
Mariana Artino, Elia Huidovici, Anca Bădărău, Dana Artino: Echilibrul fluido-coagulant în condiţii de solicitare ambientală diferită (studiu experimental şi clinic) 288
Mariana Mureşan, Liana Micle, C. Cheregi, V. Păcurar, M. Dorofteiu: Modificările speciilor reactive ale oxigenului la pacienţi cu cancer pulmonar şi mamar înainte şi după tratament 297
Doina Carmen Corcaci, Tatiana Turcu, Rodica Fîntînaru, Radu Corcaci, V. Luca, Carmen Dorobăţ, Dana Dumitrache: Utilizarea fluorochinolonelor în tratamentul salmonelozelor ineficient tratate la copil 301
Irena Drăgotescu, Mariana Luca: Evaluarea unui test ELISA pentru depistare antigenică în infecţia cu *Giardia intestinalis* 304
G. Dimofte, Anne Alexander, G. Carlson, R. Little, M. Irving: TNFα and IL-6 in Surgical Trauma I. Serum Cytokines Dynamics 307
M. Costuleanu, Natalia Costuleanu, Liliana Foia, Vasilica Săilă: Efectele prednisonului asupra hipercreşterii gingivale induse cu ciclosporină A la şobolan 313
Cristina Gavrilescu, D. Munteanu, Maria Stătescu, Rodica Waskiewicz, J. Hurjui, O.C. Mungiu: Automedicaţia ca factor de risc pentru efectele secundare medicamentoase 317
L. Şorodoc, Luminiţa Păduraru, D. Păduraru: Dominanţa coronariană. Implicaţii clinico-imagistice 322

Florina Filip, M. Costuleanu, M. Pavelescu, D. Brănişteanu, Lili Foia, Didona Ungureanu, Mihaela Cojocaru, Elena Petrescu: Hyperreactivity of Tracheal Rings Following a Single Sensitization and Nebulization with Ovalbumin in Guinea Pigs and the Effect of Ketotifen ... 326
Eduard Circo, Doina Catrinoiu, Sebastian Circo: Autoimunitatea tiroidiană la pacienţii cu diabet zaharat insulinodependent – corelaţii patologice 331
D. Păduraru, Camelia Tamaş, Luminiţa Păduraru, L. Şorodoc, C. Stan, Anca Indrei: Consideraţii anatomo-clinice asupra nervului peroneal comun 338
D.G. Goţia, Ligia Milea, M. Anton, Dana Gorduza, S. Straticiuc, Fl. Filip, C. Paiu, V. Munteanu, M. Georgescu, Isabella Murariu: Deviaţiile axiale în plan frontal ale genunchiului la copil. Posibilităţi de corecţie chirurgicală 343
O. Unc, V. Sârbu: Aspecte epidemiologice ale cancerului de sân în judeţul Constanţa 348
N. Dănilă, E. Târcoveanu, C. Pleşa, C. Bradea, D. Vintilă, D. Andronic, Simona Bigiu: Rolul laparoscopiei diagnostice în neoplaziile digestive 353
E. Târcoveanu, C. Bradea, Şt. Georgescu, C. Lupaşcu, M. Bârza: Tratamentul chirurgical laparoscopic al varicocelului primitiv 356
D. Caba, C. Novac, Irina Negru, N. Suditu, C. Costache, V. Radu, Georgeta Munteanu, Silvia Roznovanu: Evoluţia tumorilor vezicale superficiale după terapia prin instilaţie cu BCG în Clinica Urologică Iaşi în perioada 1998 – 2000 359
Maria Ursache, Irina Grădinaru, Silvia Mârţu, Monica Mihaela Scutariu, C. Untu: Mijloace moderne de evaluare a sănătăţii orale 363
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Corina Bortă, I. Ciobanu, G. Morăraşu: Terapia protetică în reabilitarea orală a arcului anterior al mandibulei 368
Marinela Păsăreanu, P. Plămădeală: Particularizări structurale ale smalţului în amelogeneza imperfectă 372
Mariana Voitcu, Lăcramioara Voicu, Elena Axenie, Luminiţa Vieru: The Marketing of the Pharmaceutical Services Offered by the Universitary Pharmacy of Iasi 376

CAZURI CLINICE

O. Alexa, T. Cozma, D. Bocancea: Necroza aseptică a metatarsianului II 379
Ivona Lupaşcu, Cristina David, Irina Pătrăşcanu, Silvia Roznovanu: Chistul citotrofoblastic 382

TEHNICI ŞI METODE

H. Costin, Cr. Rotariu: Automatic Evaluation of Neuro-Motor Disorder Using Image Analysis of Handwriting 386
C.P.P. Neumann, Monica Tatarciuc: Aspecte tehnologice privind suprafeţele deflectoare ale aparatelor gnatoprotetice conjuncte 391

RECENZIE

p. 394

TEZE DE DOCTORAT

pp. 395-397

MANIFETĂRI ŞTIINŢIFICE

Cristina Cristea: Experimental Biology 2001 398

EVOCĂRI

Traian Baran: Amintiri despre Acad. V. Răşcanu 401
Mircea Munteanu: Prof. Dr. Alexandru Dobrescu 405

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

Gh. Floareş: Aspecte din trecutul ortopediei şi traumatologiei (II) 407

VIAŢA S.M.N.

pp. 410-413

DE LA COLEGIUL MEDICILOR

p. 414

* * *

Noutăţi: pp. 212, 228, 232, 250, 253, 259, 264, 271, 277, 287, 296, 306, 352, 381, 390, 393

CONTENTS

EDITORIALS

Valeriu Rusu : Fallacies in Medicine 207
Gioconda Dobrescu: Neurogliobiology – A Challange for III^{rd} Milenium 210

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

C. Stanciu: Self-Expanding Metal Stents for Malignant Esophageal Stenoses 213
Corina Cianga, P. Cianga: FcRn – A Complex Receptor 218
Elena Emanuela Braha, Ortansa Stoica: The Importance of P_{450} Enzymes System in Metabolism of Xenobiotics 223
Şt. Buţureanu, Fl. Chişleag, Florentina Pricop: Diagnostic and Therapeutic Microlaparoscopy 229
Eugenia Duca: Fever Of Unknown Origin (FUO); Infectious Etiology and Diagnosis Principles (I) 233
M. Pricop: Hormone Replacement Treatment and Genitomammary Proliferating Processes Relationship 237
M.D. Scutariu, Corina Ciupilan: Velo-Pharyngeal Complex. Morpho-Functional Data 244
Carmen Lăcrămioara Zamfir, Anca Indrei, Lavinia Carja, Cezara Răileanu: Structural and Functional Differentiation of the Elastic Cartilage from the Human External Auditory Meatus 247
G. Malgarinous: Gastric Carditis: An Update 251
Alina Pleşa, C. Stanciu: Screening for Esophageal Cancer – Present, Tendency and Possibilities...... 254
Mihaela Dimache, V.L. Drug, C. Stanciu: Diagnosis in Gastroesophageal Reflux Disease 260
Anca Artenie, R. Artenie: Update of Patogenesis of Diabetic Nephropathy 265
Monica Mihaela Scutariu, Maria Voroneanu, Maria Ursache: The Growth of Oral Cancer – Argument for Supporting Emergency Preventive Measures 272
Elena Butnaru, Maria Proca: Toxicological Implications of the Mineral Toxics from Food 278

ORIGINAL PAPERS

Verona Mihai, C. Grigoraş, T. Mihăescu: Tuberculosis in Children in Iasi County 283
Mariana Artino, Elia Huidovici, Anca Bădărău, Dana Artino: The Coagulation and Fibrinolytic Balance in Various Environmental Solicitations (Experimental and Clinic Study) 288
Mariana Mureşan, Liana Micle, C. Cheregi, V. Păcurar, M. Dorofteiu: Reactive Oxygen Species Changes in Patients with Pulmonary and Mammary Cancer Before and After Therapy 297
Doina Carmen Corcaci, Tatiana Turcu, Rodica Fîntînaru, Radu Corcaci, V. Luca, Carmen Dorobăţ, Dana Dumitrache: Using of Fluorochinolones in Management of Salmonellosis to Aneffective Pre-Treated Infants 301
Irena Drăgotescu, Mariana Luca: Evaluation of an Elisa Test for Antigenic Detection in *Giardia Intestinalis* Infection 304
G. Dimofte, Anne Alexander, G. Carlson, R. Little, M. Irving: TNFα and IL-6 in Surgical Trauma I. Serum Cytokines Dynamics 307
M. Costuleanu, Natalia Costuleanu, Liliana Foia, Vasilica Săilă: Prednison Effects on Cyclosporin A-Induced Gingival Overgrowth in Rats 313
Cristina Gavrilescu, D. Munteanu, Maria Stătescu, Rodica Waskiewicz, J. Hurjui, O.C. Mungiu: The Automedication: Risk Factor for Side-Effects of Drugs 317
L. Şorodoc, Luminiţa Păduraru, D. Păduraru: Coronary Artery Dominance. Clinical and Imagistical Implications 322

Florina Filip, M. Costuleanu, M. Pavelescu, D. Brănişteanu, Lili Foia, Didona Ungureanu, Mihaela Cojocaru, Elena Petrescu: Hyperreactivity of Tracheal Rings Following a Single Sensitization and Nebulization with Ovalbumin in Guinea Pigs and the Effect of Ketotifen ... 326
Eduard Circo, Doina Catrinoiu, Sebastian Circo: Thyroid Autoimmunity in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus - Pathological Correlations 331
D. Păduraru, Camelia Tamaş, Luminiţa Păduraru, L. Şorodoc, C. Stan, Anca Indrei: Anatomical and Clinical Aspects of Common Peroneal Nerve 338
D.G. Goţia, Ligia Milea, M. Anton, Dana Gorduza, S. Straticiuc, Fl. Filip, C. Paiu, V. Munteanu, M. Georgescu, Isabella Murariu: Surgical Options in the Treatment of Frontal Plane Divergence of the Knee in Children 343
O. Unc, V. Sârbu: Epidemiologic Aspects of Breast Cancer in Constanta County 348
N. Dănilă, E. Târcoveanu, C. Pleşa, C. Bradea, D. Vintilă, D. Andronic, Simona Bigiu: Staging Laparoscopy in Digestive Malignancies 353
E. Târcoveanu, C. Bradea, Şt. Georgescu, C. Lupaşcu, M. Bârza: Laparoscopic Treatment of Primitive Varicocele 356
D. Caba, C. Novac, Irina Negru, N. Suditu, C. Costache, V. Radu, Georgeta Munteanu, Silvia Roznovanu: The Experience of the Department of Urology Iaşi Regarding BCG Instillation Therapy During 1.01.1998-1.06.2000 in Superficial Bladder Tumors 359
Maria Ursache, Irina Grădinaru, Silvia Mârţu, Monica Mihaela Scutariu, C. Untu: Modern Means of Oral Health Evaluation 363
Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Corina Bortă, I. Ciobànu, G. Morăraşu: Prosthodontical Therapy in oral Rehabilitation of the Anterior Arch of the Mandible 368
Marinela Păsăreanu, P. Plămădeală: Structural Particularisation of Enamel in Amelogenesis Imperfecta 372
Mariana Voitcu, Lăcramioara Voicu, Elena Axenie, Luminiţa Vieru: The Marketing of the Pharmaceutical Services Offered by the Universitary Pharmacy of Iasi 376

CASE REPORTS

O. Alexa, T. Cozma, D. Bocancea: Aseptic Necrosis of the Second Metatarsal Head II 379
Ivona Lupaşcu, Cristina David, Irina Pătrăşcanu, Silvia Roznovanu: Cytotrophoblastic Cyst 382

TEHNIQUES AND METHODS

H. Costin, Cr. Rotariu: Automatic Evaluation of Neuro-Motor Disorder Using Image Analysis of Handwriting 386
C.P.P. Neumann, Monica Tatarciuc: Technologic Aspects of Conjunct Gnatoprotetic Devices Deflector Surfaces 391

REVIEWS

p. 394

PH.D. THESIS

pp. 395-397

SCIENTIFIC MEETINGS

Cristina Cristea: Experimental Biology 2001 398

IN MEMORIAM

Traian Baran: Acad. V. Răşcanu - In Memoriam 401
Mircea Munteanu: Prof. Dr. Alexandru Dobrescu 405

FROM THE HISTORY OF MEDICINE IN IASI

Gh. Floareş: History of Orthopedy and Traumatology (II) 407

S.M.N. LIFE

pp. 410-413

ACTA COLLEGII MEDICORUM

p. 414

* * *

News: pp. 212, 228, 232, 250, 253, 259, 264, 271, 277, 287, 296, 306, 352, 381, 390, 393

EDITORIALE

IDEI PRECONCEPUTE ÎN MEDICINĂ

Acum, când un nou curent de gândire, *medicina bazată pe dovezi (evidence based medicine)* se propagă în lumea medicală, o privire, chiar inevitabil limitată, asupra unor idei preconcepute în medicină este de-a dreptul necesară. De ce? Pentru că o sursă majoră de idei preconcepute - oricât ar părea de surprinzător este ştiinţa, iar medicina bazată pe dovezi, aşa cum a fost gândită de fondatorii săi de la *Facultatea de ştiinţe ale sănătăţii* din *Hamilton* (*Ontario, Canada*) îşi are rădăcinile în utilizarea sistematică şi judicioasă a unor date certe din cercetarea clinică actuală. După formularea clară a problemei (clinice) de rezolvat, urmează o *trecere în revistă critică a literaturii ştiinţifice* şi, în final, deducţia conduitei de urmat.

A considera ştiinţa drept sursă de idei preconcepute nu înseamnă nici spirit retrograd şi nici viziune simplistă. A demonstrat-o clar *Gustave Flaubert* care, prin al său *Dictionnaire des idées reçues*, a reacţionat împotriva scientismului secolului al XIX-lea nu pentru a îl condamna, ci îndeosebi pentru descrierea unui fenomen care încă de pe atunci luase amploare. Este uşor de înţeles ce s-a întâmplat în secolul al XX-lea, care a fost, printre altele, secolul revoluţiilor ştiinţifice. *Didier Norton*, editorialist al ediţiei franceze a revistei *Scientific American* scria recent: *„Necesare în viaţa cotidiană, ideile preconcepute sunt indispensabile ştiinţei. Căci corpusul ştiinţific este un corpus de idei primite de-a gata! Efectiv, o dată ce un rezultat a fost publicat într-o revistă cunoscută - ceea ce înseamnă că el a obţinut girul unui comitet de lectură cu reputaţia de seriozitate - el este admis fără un alt examen în profesie. Numai cei mai scrupuloşi dintre cercetătorii interesaţi să utilizeze acest rezultat vor găsi timpul şi răbdarea de a îl reexamina îndeaproape (...). Adevărate sau false, ideile primite de-a gata ţin locul unor adevăruri într-o lume în care adevărul ultim scapă totdeauna finalmente omului"* (*D. Norton*, în *J.-F. Bouvet*, Du fer dans les épinards et autres idées reçues, Edit du Seuil, Paris, 1997, pp. 10-11). Chiar dacă ultima frază din citat pare desprinsă dintr-un manual de filosofie, aceasta este o caracteristică a cunoaşterii ştiinţifice. Iată un exemplu: descrierea biopotenţialelor de repaus şi de acţiune a fost efectuată, cu minuţiozitate, înainte de descrierea canalelor ionice. Întregul edificiu, atât de cuprinzător şi de minuţios descris, al electrocardiografiei s-a conturat fără o cunoaştere detaliată a canalelor ionice. În prezent descrierea analitică a canalelor ionice a generat naşterea *electrofiziologiei moleculare* şi devine tot mai clar că diversele populaţii de canale reprezintă componente universale ale unor răspunsuri celulare extrem de variate. Ca urmare, au început să fie descrise numeroase *canalopatii*, stări patologice legate de disfuncţiile canalelor ionice, îndeosebi cu origine genetică. Este greu de anticipat cum vor fi asimilate aceste date, extrem de numeroase, în diagnostic şi în terapeutică, îndeosebi în cazul unor entităţi patologice care apar bine conturate. Oricum, se poate afirma că electrocardiografia nu oferă, de regulă,decât informaţii indirecte asupra unor eventuale canalopatii.

Cele mai numeroase exemple de idei primite de-a gata sunt generate de argumentul autorităţii. Iată unul dintre cele mai vechi exemple: numeroşi specialişti în medicina muncii se citează unii pe alţii afirmând că în scrierile hipocratice se află prima descriere a colicii saturnine. Aceasta deşi un bun cunoscător al operei „părintelui medicinei", *H.A. Waldron* a semnalat eroarea, nu într-o revistă obscură, ci în *Lancet* (*Waldron H.A.*, Hippocrates and lead, *Lancet*, 1973, ii, 625).

O istorie de-a dreptul curioasă se referă la renumele spanacului ca legumă bogată în fier. În 1890 a fost publicat un articol în care se afirma că 100 grame de spanac proaspăt conţin 30 mg de fier, când de fapt cantitatea reală este de 3 mg. O secretară adăugase un zero, eroare ce a fost corectată în anii '30 de un cercetător german. Totuşi, în 1933 desenatorii *Dove* şi *Max Fleischer* „consacră" definitiv eroarea prin *Popeye*, mâncătorul de spanac. Încercând să înlăture această idee preconcepută, *T.J. Hamblin* a publicat în prestigioasa *British Medical Journal*, un articol intitulat sugestiv *„Fake!"* (BMJ, 1981, 283, 1671-1674). Spanacul este mai puţin bogat în fier decât alte legume ca lintea sau o serie de alimente (ouă, zahăr, fructe de mare), în plus fierul pe care îl conţine este şi greu absorbit în organism.

O mulţime de prejudecăţi se află în relaţie cu vitaminele. Este drept că ele au fost stimulate de descoperirile din prima jumătate a secolului al XX-lea, apreciate cu 10 premii *Nobel*. Desigur, au fost explicate cauzele unor boli istorice, pentru unele obţinându-se soluţii terapeutice. Dar unele vitamine s-a dovedit efemeride (de ex., „vitamina F" s-a dovedit a fi un complex de acizi graşi esenţiali, polinesaturaţi), altele, ca vitamina C, au cunoscut perioade de glorie, iar utilitatea suplimentării raţiei unor vitamine este mereu subiectul unor cercetări cu rezultate contradictorii. De exemplu, un vast studiu epidemiologic, efectuat în *Finlanda* pe un lot de 30 000 de bărbaţi fumători (50-69 ani) publicat în 1994 conţine date descurajante: la lotul de subiecţi care a primit zilnic vitamina E (50 mg) şi β-caroten (20 mg) riscul de cancer pulmonar a fost acelaşi sau chiar mai mare decât la lotul martor. Într-un alt studiu, denumit Caret şi efectuat pe un lot de 18 000 fumători sunt formulate concluzii asemănătoare (*G. Omenn et al.*, Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovasculare disease, *N Engl J Med*, 1996, 334, 1150-1155). Oricum, „vitaminomania" continuă, încurajată de producătorii de medicamente, susţinută de consumatori şi tolerată de corpul medical.

Cu siguranţă, creierul uman este una dintre ţintele majore ale ideilor preconcepute. Vom enumera, fără comentarii: creierul este un super-computer, nu se utilizează decât circa 10% din creier, relaţia suflet - minte - corp etc. A fost, în sfârşit, eliminată ideea că neuronii nu se reînnoiesc. Tentaţia de a încerca regenerarea neuronilor în *boala Parkinson* a fost puternică şi de dată foarte recentă s-a reuşit grefa unor celule suşă embrionare, care au generat neuroni. Numai că în scurt timp s-a constatat că bolnavii trataţi astfel, după atenuarea semnelor bolii prezentau alte semne ce presupuneau o hiperactivitate neuronală. Concluzia: noii neuroni trebuie, cel puţin parţial, blocaţi. Alte probleme, alte cercetări.

Un alt exemplu potrivit acum, în plină perioadă de consacrare a imagisticii, îl reprezintă convingerea că în timp ce, de exemplu, ultrasunetele utilizate în ecografie sunt de o inocuitate absolută, izotopii radioactivi utilizaţi în scintigrafie sunt inevitabil nocivi. În ceea ce priveşte ecografia, este sigur că agentul fizic este mai puţin agresiv, dar absenţa totală a riscului rămâne să fie demonstrată. Ideea preconcepută cu privire la radioizotopi este puternic înrădăcinată, deşi pentru investigaţiile *in vivo* sunt utilizate radiofarmaceutice care, după cum precizează şi denumirea acestora, au acelaşi regim de testare ca şi medicamentele, iar iradierea organismului este cu mult inferioară celei din tomografia computerizată cu raze X.

În anumite limite, chiar încrederea nelimitată în procedeele rafinate ale statisticii este o idee preconcepută. Iată un exemplu prezentat de *P. Skrabanek* şi *J. McCormick* (într-o carte excepţională: *Follies et Fallacies in Medicine*, Taragon Press, Glasgow, 1989, sau ediţia franceză - *Idées folles, idées fausses en médecine*, édit. Odile Jacob, Paris, 1992): *„Clinicienii care citesc literatura medicală au tendinţa să confunde semnificaţia statistică şi importanţa clinică. Ei uită că semnificaţia statistică este o afirmaţie de* ***probabilitate*** *şi nu are nici o legătură cu amplitudinea unei diferenţe măsurate. Dacă este necesar studiul unui mare număr de bolnavi pentru a pune în evidenţă efectul benefic al unui tratament, este sigur că acest tratament este marginal şi că, probabil, el nu prezintă interes practic."* (op. cit., pp. 66-67). Încă şi mai tranşant este *A. Feinstein*, unul dintre marii epidemiologi americani: *„Printre principalele boli intelectuale ale literaturii medicale contemporane, unele nasc din extensia neobişnuită a semnificaţiei statistice."* (*A.R. Feinstein*, citat din *P. Skrabanek*, menţionat anterior, p. 70). Se ajunge astfel foarte aproape de celebra butadă a lui *Benjamin Disraeli*: *„Există trei feluri de minciuni: minciunile, minciunile odioase şi statisticile."*

Pentru că tot se află la ordinea zilei *rapoartele de consens*, care odată elaborate sunt receptate cu un interes deosebit de medicii practicieni din diferite specialităţi, trebuie să menţionăm un foarte interesant efect descris în 1979 de profesorul *T. Gold* (şi de aceea denumit efectul Gold; v. Skrabanek, op. cit. p. 75 şi *R.A. Lyttleton*, The Gold Effects, în *Lying Truths. A critical scruting of current beliefs and conventions*, eds. *R. Duncan, M. Weston-Smith*, Pergamon Press, Oxford, 1979, pp. 182-198). În ce constă efectul *Gold*? La început, câţiva specialişti susţin o idee nouă. Se organizează o reuniune pentru discutarea avantajelor şi inconvenientelor, la care asistă mai mulţi susţinători decât oponenţi ai proiectului. În continuare sunt publicate articole care dau impresia unui consens în creştere, iar dacă revistele alese sunt renumite succesul este asigurat, cu cât numele implicate au autoritate mai mare. Unul dintre exemplele, citate în literatură, de efect *Gold* îl reprezintă rapoartele de consens privind rolul regimurilor dietetice în apariţia cardiopatiilor ischemice.

Încă o idee preconcepută constă în afirmaţia că majoritatea cunoştinţelor medicale se reînnoiesc la fiecare 5 ani. Este fals, deoarece o serie de cunoştinţe de bază, de exemplu din domeniile semeiologiei medicale şi chirurgicale, acumulate de-a lungul veacurilor rămân neclintite. Evident, altele, multe altele se modifică şi, de asemenea se adaugă cunoştinţele noi.

Tot sub semnul unor idei preconcepute se află, încă, unele aspecte ale bioeticii, prea complexe ca să le expediem în câteva fraze.

Subiectul acestui editorial este prolix prin natura sa, dar cele prezentate mai sus pot explica apariţia, în contextul de aprobare generală, a unor voci care critică tendinţa dominantă actuală susţinând că ghidurile *(guidelines)* simplificatoare nu pot înlocui intuiţia, experienţa individuală şi nu pot să răspundă la extrem de numeroasele situaţii clinice diferite. În loc de o concluzie, se poate reflecta citând pe *Jose Ortega y Gasset* (din *Misiunea Universităţii*, recent tradusă la editura *Humanitas*) : *„medicina nu este o ştiinţă, ci o profesie, o practică (...) ea se adresează ştiinţei de unde ia rezultatele cercetărilor considerate ca eficiente. Ea abandonează restul, în particular cee ce este cel mai caracteristic ştiinţei: cercetarea a ceea ce este problematic şi îndoielnic."*

Prof. dr. Valeriu Rusu
redactor şef

NEUROGLIOBIOLOGIA - O PROVOCARE PENTRU MILENIUL III

Când primii histologi au remarcat la nivelul ţesutului nervos o multitudine de celule mici care înconjurau neuronii, primul termen pe care l-au propus pentru a le denumi a fost acela de „glie", de la cuvântul de origine greacă „gloios" ce înseamnă legătură, asociere. Până în ultimele decenii, punctul de vedere privind celulele gliale nu s-a modificat fundamental, chiar dacă termenul de celule de susţinere, însărcinate cu menţinerea şi protecţia ţesutului nervos, a căpătat o rezonanţă mai ştiinţifică. Folosind tehnici adecvate (impregnări cu săruri de argint şi aur), s-a identificat o mare varietate de celule gliale: (*i*) glia centrală ce include macroglii de tip astrocit protoplasmatic şi de tip fibrilar, (*ii*) oligodendroglia şi (*iii*) microglia, cu un singur tip de celulă. La nivel periferic, glia este reprezentată prin (*i*) celulele Schwann, responsabile de elaborarea tecilor de mielină ale nervilor periferici şi (*ii*) celulele satelite, care înconjură neuronii din ganglionii nervoşi.

Începând cu anii 1950, microscopia electronică a confirmat şi completat datele oferite de microscopia clasică, furnizând o serie de elemente noi privind funcţia unor tipuri de celule gliale, în principal a astrocitelor. Astfel, au fost identificate două tipuri de astrocite: tip I şi II. Astrocitele de tip I formează aşa-numita „glia limitans" care constituie bariera dintre parenchimul nervos (neuroni) şi mediul extracelular, fiind în raport cu meningele şi spaţiile perivasculare. La acest nivel, piciorușele astrocitelor, aderente de endoteliul capilar, formează un obstacol pentru penetrarea substanţelor străine în SNC, faţa lor externă fiind acoperită de o lamă bazală produsă chiar de astrocite. Prin folosirea de microelectrozi s-a urmărit transportul substanţelor la nivelul celor două compartimente - astrocitovascular şi astrocitoneuronal; majoritatea substanţelor, cu excepţia alcoolului, tranchilizantelor şi anestezicelor, sunt metabolizate şi transformate în elemente fără nocivitate de către citoplasma astrocitelor.

Astfel, baza morfofuncţională a barierei hematoencefalice constă în joncţiunile strânse dintre celulele endoteliale capilare asociate cu piciorușele astrocitare, joncţiuni care nu permit trecerea ionilor şi a moleculelor mici.

Deşi separarea faţă de mediul extern este strictă, frontiera nu este etanşă, schimburile la acest nivel fiind selective.

Transportul prin bariera hematoencefalică poate fi facilitat prin utilizarea de perfuzii cu soluţii hipertone de manitol. Astrocitele de tip II intră în contact direct cu neuronii prin prelungirile lor lameliforme, fie la nivelul membranei somatomielitice, fie la nivelul nodurilor Ranvier, unde lipseşte mielina. Lucrări recente indică participarea directă a acestor astrocite la conducerea influxului nervos. S-a constatat că aceste celule acumulează ionii necesari pentru conducere şi că ele ar fi polarizabile.

După Kupffer şi Nicholls (1966), unele celule gliale au un potenţial ceva mai mare decât cel neuronal, putând prezenta o polarizare uşoară concomitent cu spike-ul activităţii neuronale locale. Ele sunt selectiv permeabile pentru potasiu, acţionând chiar ca electrozi de potasiu, iar potasiul extracelular intervine în activitatea sinaptică. S-a constatat că prin îndepărtarea experimentală a unor teci gliale se permite difuziunea excesului de potasiu extracelular la distanţă de procesele neuronale, micşorându-se astfel efectul acestuia. Ipoteza intervenţiei celulelor gliale în menţinerea sau modificarea nivelului de potasiu extracelular a fost confirmată de cercetările lui Trachtemberg şi Pollen (1970), care au demonstrat captarea excesului de potasiu extracelular de către procesele astrocitare în cortexul de pisică.

S-a mai constatat că astrocitele pot interveni direct în transmiterea sinaptică, modulând disponibilitatea celulară a principalilor neurotransmiţători - glutamatul şi GABA - graţie sistemelor de captare şi căilor metabolice proprii. Reciproc, astrocitele se află sub controlul direct al unor sisteme neuronale. În cultură primară, astrocitele posedă receptori nu numai pentru glutamat şi GABA, dar şi pentru monoamine (cu excepţia dopaminei), acetilcolină (receptori muscarinici) şi numeroase neuropeptide. Stimularea acestor receptori controlează, prin sisteme de mesageri secunzi, ansamblul funcţiilor astrocitare, în particular capacitatea de a modula echilibrul concentraţiilor extracelulare ale potasiului, pH-ul sau activitatea secretorie.

În acest mod, astrocitele joacă un rol important în homeostazia SNC, preluând din spaţiile extracelulare o serie de substanţe ce rezultă din activitatea neuronală, în special excesul de neurotransmiţători eliminaţi în timpul transmiterii sinaptice chimice. Pe de altă parte, unele peptide considerate drept elemente implicate în neurotransmisie (neuropeptidele) se regăsesc în corpul astrocitelor de tip II. De exemplu, angiotensina pare produsă în mod specific de către astrocite (de aici denumirea de angiopeptid), această substanţă putând acţiona la nivelul receptorilor membranei neuronale. Cercetări recente au demonstrat că unele molecule indispensabile vieţii celulare (transferina, unii steroizi) sunt sintetizate chiar de glie.

Astrocitele sunt principalele celule ce stochează glicogenul, ca rezervă energetică, precum şi unii neurotransmiţători (norepinefrina, VIP); ele induc glicogenoliza şi eliberarea glucozei, contribuind la metabolismul cortexului.

Prin înfăşurarea neuronilor şi „izolarea" lor, astrocitele joacă un rol cheie în funcţiile de comunicare ale SNC, numai la nivel sinaptic neuronii fiind în contact unii cu alţii. Se afirmă pe drept cuvânt că astrocitele sunt celule excitabile, a căror membrană conţine canale ionice modulate prin diferiţi agenţi neuroactivi, în special prin glutamat - cunoscut drept neurotransmiţătorul excitator quasi-ubiquitar în SNC. Totuşi, efectele asupra funcţionării sistemelor de transmisie nervoasă, rezultate din activarea astrocitelor, rămân încă misterioase.

Se admite că astrocitele ar putea avea un alt rol, în unele forme de transmisie, graţie unor mecanisme oscilatorii bazate pe implicarea calciului. Astrocitele cultivate în prezenţa unei substanţe fluorescente sunt cu atât mai fluorescente cu cât concentraţia calciului este mai ridicată. Când aceste celule sunt stimulate prin introducerea glutamatului în mediu, se produce o creştere rapidă a concentraţiei calciului. Menţinerea în continuare a neurotransmiţătorului în soluţie provoacă două tipuri de răspuns: pe de o parte, o succesiune a oscilaţiilor calciului în unele celule; pe de altă parte, o difuziune a acestor oscilaţii la populaţiile astrocitare situate la distanţă de locul aplicării glutamatului şi rămase până atunci inactive.

Deoarece astrocitele sunt situate în SNC în proximitatea sinapselor care utilizează glutamatul, se poate conchide că acest răspuns observat *in vitro* ar traduce mecanisme capabile să intervină *in vivo*. Deci, astrocitele s-ar prezenta nu numai ca celule excitabile, dar şi ca elemente capabile să formeze o reţea prin care să treacă o informaţie. Astfel, un „sistem astrocitar" ar putea interveni activ chiar în funcţionarea creierului, alături de reţelele neuronale şi, fără îndoială, în interacţiune cu acestea.

Implicarea în alte procese, în afara funcţiilor clasice de susţinere şi nutriţie sau rolului în dezvoltarea SNC, a fost demonstrată şi pentru alte tipuri de celule gliale centrale. Astfel, oligodendrogliile ar putea participa la transmiterea influxului nervos prin intermediul tecilor de mielină pe care le elaborează în SNC. Tot oligodendrogliile ar putea fi capabile de a interveni în activarea sistemului complement, printr-o moleculă oligodendrocitară -

galactocerebrozida - care se pare că face parte din complexul litic conţinut în veziculele acolate membranelor celulare. Activarea sistemului complement prin celulele ce produc mielină la nivelul SNC reprezintă o posibilă explicaţie pentru înţelegerea mecanismului etiopatogenic al sclerozei în plăci. Identificarea anticorpilor anti-fracţie terminală a complementului şi a celor anti-galactocerebrozidă în LCR sugerează o afectare a barierei hematoencefalice, motiv pentru care se poate avansa ideea conform căreia scleroza în plăci ar putea fi generată printr-o maladie a acestei bariere.

Şi microglia poate fi capabilă să secrete substanţe trofice şi citokine, prin care intervine în procesele evolutive ale plasticităţii sinapselor. Totodată, la nivelul acestor celule, sunt exprimate antigenele complexului major de histocompatibilitate, fapt care nu este întâlnit la nivelul neuronilor.

În ultimele decenii, statutul gliei s-a modificat esenţial. Dacă iniţial erau considerate celule de legătură, de suport, apoi de nutriţie, astăzi se vorbeşte de interacţiune. Corolarul evident al acestei optici este formularea ipotezei implicării celulelor gliale în unele afecţiuni considerate drept neurodegenerative. Se discută astfel despre afectarea, dacă nu pur glială, cel puţin neuroglială, în maladia Alzheimer sau în SIDA cu localizare nervoasă. În această ultimă afecţiune celulele microgliale reprezintă sediul de replicare a virusului, semnele neurologice severe fiind atribuite nu atât unei atingeri neuronale secundare, cât mai ales dezordinilor funcţionale primare privind interacţiunile dintre microglie şi neuron. În plus, celulele infectate, microgliile şi macrofagele, secretă substanţe toxice (neurotoxine) ce acţionează prin intermediul receptorilor pentru N-metil D-aspartat.

Deoarece se acceptă unanim faptul că celulele gliale sunt evident asociate cu principalele activităţi, considerate nobile, de la nivelul SNC, putem afirma că studiul creierului uman s-a deplasat în ultimul deceniu spre o nouă ramură - neurogliobiologia.

Prof. Dr. Doc. Gioconda Dobrescu

NOUTATE

CARE SUNT FACTORII PREDICTIVI DE RĂSPUNS LA TRATAMENTUL CU LAMIVUDINĂ ÎN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS HEPATITIC B (VHB) ?

Din octombrie 1999, lamivudina, un analog nucleozidic cu activitate antivirală in vitro şi in vivo faţă de HIV şi VHB, se utilizează pe larg în tratamentul hepatitelor cronice cu VHB. Chien şi col. au publicat recent un studiu de evaluare a factorilor predictivi apariţiei Ac antiHBe (seroconversie) în timpul tratamentului cu lamivudină. Principalele variabile studiate, la un lot de 345 de pacienţi, au fost : vârsta, sexul, greutatea şi indicele de masă corporală, aspectul histologic, nivelul seric de ALAT şi AND viral. Seroconversia HBe survine frecvent devreme în cursul tratamentului (a 4-a săptămână), cel mai ridicat procent întâlnindu-se la bolnavii cu un nivel seric superior de 5 ori valorii normale a ALAT. Toleranţa tratamentului este în general excelentă, totuşi efecte secundare pot apare la 14% până la 43% din bolnavi, principalul efect nedorit fiind apariţia mutaţiilor genotipului viral. (Chien R.N., Liaw Y.F., Atkins M., Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis Be antigen seronversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatits B, *Hepatology*, 1999, 30, 770-4)

Corina Mihai

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

ACTUALITĂŢI

SELF -EXPANDING METAL STENTS FOR MALIGNANT ESOPHAGEAL STENOSES

C. Stanciu
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa” Iaşi
School of Medicine
IInd Medical Clinic Gastroenterology

SELF-EXPANDING METAL STENTS FOR MALIGNANT ESOPHAGEAL STENOSES (Abstract) : An advanced stage for esophagogastric malignancy is common at the time of diagnosis and curable therapy may not be anymore available. Dysphagia is the most distressing problem and its palliation represents the main goal of the therapy. The indications, contraindications and characteristics of following self-expandable esophageal metal stents are reviewed : 1) Gianturco-Z, Giaturco-Rösch and Song ; 2) Ultraflex ; 3) Wallstent ; 4) Esophacoil.

Key words : ESOPHAGEAL CANCER, METAL STENT, PALLIATION, DYSPHAGIA.

Unfortunately, the vast majority of patients with esophagogastric malignancy will present with disease at such an advanced state that no thought of cure is possible and their management is strictly palliative. Dysphagia due to tumour obstruction is the most distressing feature which greatly limits the quality of the remainder of the patient's life. Therefore, the principal aim of palliation is to create and then to maintain a patent esophageal lumen and thus to normalize the patient's life as much as possible (4, 9, 17). Various palliative treatments are available and stenting is one of the most commonly used techniques (2, 3, 12, 17).

A variety of stents were designed for surgical or endoscopic insertion. Surgical methods of stent insertion became popular during 1950. Endoscopic insertion of plastic endoprostheses became the method of choice in 1970s when flexible fiberoptic instruments became available. The first self-expanding metal stents were inserted at the beginning of the 1990s, and today there is no doubt that the esophageal metal stents mark distinct progress in the palliation of the esophageal cancer (8, 14, 15, 17).

Stent insertion is indicated when dilatation becomes ineffective or the cancer is complicated by a bronchoesophageal fistula (7, 16).

Relative contraindications to stent insertion include : 1) an uncooperative patient ; 2) a patient „in extremis” (e.g., a patient with cerebral metastases) ; 3) a high lesion, less than 2 cm below the cricopharyngeus ; 4) a lesion that can be kept open with periodic dilatation ; 5) total luminal obstruction (the passage of a guidewire is not possible).

Stent insertion has the following advantages over other methods of palliation : 1) shorter hospitalisation ; 2) rapid and long-lasting relief of dysphagia ; 3) no further procedure is usually required ; 4) it is the treatment of choice for bronchoesophageal fistula, nonexophytic lesion and external compression.

The main disadvantage of the self-expanding metal stents is their high cost.

TYPES OF SELF-EXPANDING METAL STENTS

The following types of self-expanding metal stents are commercially available (Fig.1) :

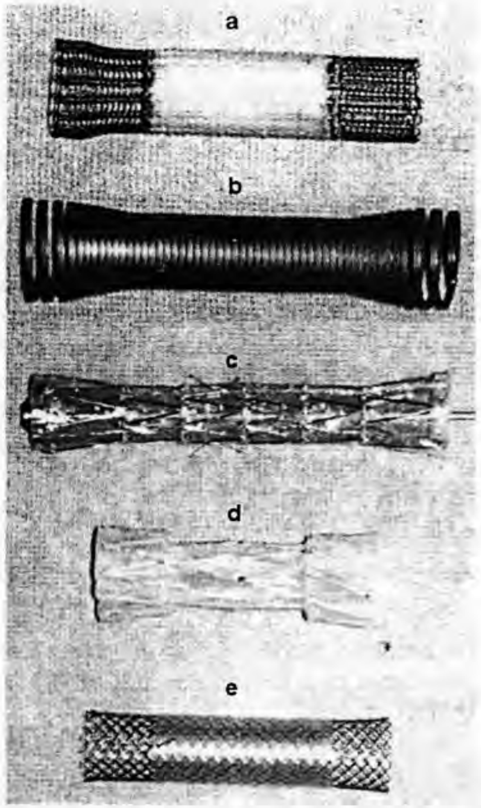


Fig. 1. Self-expanding metal stents : a) coated Ultraflex ; b) Esophacoil ; c) Gianturco-Rösch ; d) Song ; e) coated Wallstent.

1. The Gianturco - Z or Gianturco - Rösch or Song stent is made of 0.5 mm stainless steel wire with a cylindrical zig-zag design and composed of a variable number of 2 cm cages, depending on the length of the stent. When fully expanded, the stent forms a tubular shape 18 mm in diameter. The proximal and distal ends of the stent have a funel-shaped and a diameter of 25 mm to allow greater anchoring within the esophageal wall. To prevent migration, one or two rows of small pongs are attached to the outside of the stent. The stent is completely covered by a silicone membrane ; a Wilson-Cook Z- stent has a small portion uncoated at both ends to enhance anchoring (5, 6).
2. The Ultraflex (Microvasive) stent is made of a nickel-titanium alloy (a „memory metal") wire knitted to form a stocking--shaped stent. The proximal end has a tulip - shaped configuration with a diameter of 20 mm to enhance anchoring to the esophageal wall. Before implantation, the stent is encased in gelatine to maintain its compressed form. Initially, the stent was entirely uncoated ; nowadays, the stent commercially available is coated with a polyurethane membrane except for 1.5 cm at the proximal and distal ends. The expansible force is low so that additional balloon dilatation is necessary in up to 40% of cases.
3. The Wallstent (Medinvent SA) consist of eight stainless - steel wires that are arranged in a spiral shape forming a tubular mesh. Initially, the stent was uncoated, whereas the stent commercially available today is coated either completely or partially (in its middle section) by a polyurethane membrane to prevent tumour regrowth through the mesh. Before implantation, the stent is maintained in a compressed form by a rolling membrane. During expansion, the stent will shorten by one-third. Recently, a version Wallstent (Wallstent Flamingo) has been developed for the malignant stenoses located at the esophago-gastric junction ; this stent has a larger proximal end (20-28 mm) than the distal one (12-18 mm) in order to avoid migration through the cardia, a frequent complication in such cancer site.
4. Esophacoil (Instent) is a coil spring collar made of flat wire consisting of nickel titanium alloy (nitinol). The coil stent is rapped tightly on an introducing catheter, and when is released, it expands spontaneously and shortens to its original diameter and length in one sudden step. This stent has the highest expansible force of all available metal prostheses (11, 17).

TABLE I
Self -expanding metal stents : technical specifications

	Wallstent	Ultraflex	Gianturco - Z (Gianturco- Rösch)	Esophacoil (Instent)
Material	stainless steel	nickel-titanium alloy	stainless steel	nickel- titanium alloy
Coating	complete/partial (polyurethane membrane)	complete polyurethane membrane	complete (silicone membrane)	uncoated
Diameter before implantation	18 Fr	24 Fr	24 Fr	9 mm
Diameter after implantation	18/20 mm	18 mm	18 mm	20 mm
Available stent lengths	5, 10, 11 cm	7, 10, 15 cm	10, 12, 14 cm	7,15 cm

Further technical specifications of the self-expanding metal stents are summarised in table I.

INTRODUCING DEVICES

The self-expanding metal stents are mounted in the compressed state on an introducer catheter, which is passed over a guidewire.

The Wilson - Cook Z-Stent Introduction System consists of a radiopaque inner catheter, an outer sheath with graduated markings, a metal guiding catheter, a dilator tip with radiopaque markers, a loading funnel, a safety locking key, and a 200 cm wire guide.

The Ultraflex stent is compressed on a 24 Fr introducer catheter and inserted into the correct position over a guidewire ; withdrawal of the constraining membrane allows deployment of the prosthesis.

The Wallstent is mounted on an introducer of 8 mm diameter, which is passed over a guidewire ; once correctly inserted into the malignant stenosis the introducer system is withdrawn, allowing stent expansion.

The Esophacoil stent is rapped tightly on an introducing catheter with a wire ; the stent is released by pulling back the holding wire.

PRELIMINARY PATIENT EVALUATION AND PREPARATION FOR STENT PLACEMENT

Preliminary evaluation of the patient should include a full medical history and physical examination, chest X-ray, barium swallow, computed tomography of the chest and routine blood analysis. A complete diagnostic evaluation must be performed prior to any metal stent placement. Endoscopic evaluation is usually made after dilatation and overall characteristics of the lesion should be noted (location, length, axis of the lumen) ; accurate measurements must be made from the incisor teeth to the upper and lower ends of the lesion - this will permit to calculate the length of the stricture which provides an indication of the length of stent needed. The patient must be informed about the procedure and its risks.

STENT PLACEMENT

Stent placement is traumatic and therefore it should be done with the patient under sedation with a benzodiazepine.

Dilatation of the malignant stricture to a diameter of at least 10 mm is an essential step for stent insertion. The stricture is dilated over a guidewire, under combined endoscopic/

fluoroscopic control, using any of the available type dilators.

If the stricture was dilated to a point where a thin endoscope can be passed throughout it, the proximal and distal ends of the obstructing malignancy should be noted and marked with either intramural lipiodol injection or placement of endoclips, or under fluoroscopic control, on the patient by sticking metal markers into his thorax.

A guidewire is placed endoscopically through the malignant stricture into the stomach. Than, the endoscope is withdrawn and the compressed self-expandable stent mounted on an introducer catheter is introduced over the guidewire and inserted under fluoroscopic control. In case of the Wallstent and Ultraflex stents, a reduction in length of the stent of 25-30% (and up to 50% for Esophacoil stent) during the release procedure has to be taken into account.

Balloon dilatation to fully expand the stent lumen is necessary in metal stents with a low radial force such as Ultraflex stents. Before and during the release, the position of the stent should be checked fluoroscopically. After complete release, endoscopy should be performed to assess the proximal stent margin and its patency. The endoscope should not be introduced into the stent as displacement may occur and the endoscope may be damaged (10).

FOLLOW-UP

On recovering from sedation, the patient is nursed in the sitting position and few hours later a routine chest X-ray is taken. If position of the stent is satisfactory, the patient is allowed oral fluids and given a soft diet next day. Then, almost a normal diet is tolerated but the patient must be instructed to eat in a sitting position, to masticate food carefully and to drink plentifully both during and after meals. Most patients are able to leave hospital within three-four days after stent insertion and further follow-up depends on the individual clinical situation.

COMPLICATIONS

Perforation of the esophagus is the greatest hazard; predisposing factors to perforation include excessively friability of the tumour, sharp angle, previous radiotherapy or surgery. The vast majority of perforations are recognised clinically (subcutaneous emphysema) and radiologically (pneumo-mediastinum). Conservative treatment (abstinence from oral food intake, aspiration, parenteral broad-spectrum antibiotics) is preferred and successful in 80-90% of the perforations.

Stent blockage by food is a common complication and is usually due to poorly chewed meat. The blockage can usually be cleared by pushing the food material into the stomach with one the small-diameter endoscopes, which can easily pass through the stent lumen. Stent migration may happen in either a proximal or distal direction (13).

Tumour overgrowth above or below the stent causes obstruction. Tumour ingrowth through the metal mesh of an uncoated expandable stent seems to be solved by using the new generations of membrane covered self-expanding metal stents.

REMOVEMENT

Removal of metal stents is not possible. Attempts to remove the stent after placement may cause great damage to the esophageal mucosa. Therefore, a self-expandable metal stent is considered to be a permanent implant.

REFERENCES

1. Axelrad A.M., Fleischer D., Gomes M., Nitinol coil esophageal prothesis: Advantages of removable self-expanding metallic stents, *Gastrointest Endosc*, 1996, 43, 155-160.
2. Bethge N., Sommer A., Vakil N., A prospective trial of self-expanding metal stents for palliation of malignant esophageal strictures near the upper esophageal sphincter, *Gastrointest Endosc*, 1997, 45, 300-303.

3. Dakkak M., Bennett J.R., Palliation of esophageal cancer: dilatation, stents, and other modalities, in *Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*, Bayless T.M. eds., IVth edition, Ed. Mosby-Year Book Inc., New York, 1994, 97-100.
4. Dusoleil A., Amaris J., Prat F., Fritsch J., Buffet C., Les protheses du tube digestif, *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, 24, 211-220.
5. Ell C., Hochberger J., May A., Fleig W.E., Hahn E.G., Coated and uncoated self expanding metal stents for malignant stenosis in the upper GI-tract, *Am J Gastroenterol*, 1994, 89, 1496-1500.
6. Ell C., May A., Hahn G., Gianturco -Z stents in the palliative treatment of malignant esophageal and esophagotracheal fistulas, Endoscopy, 1995, 27, 495-500.
7. Kozarek R.A., Raltz S., Brugge W.R., Schapiro R.H., Waxman I., Boyce H.W. et al., Prospective multicenter trial of esophageal Z-Stent placement for malignant dysphagia and tracheosophageal fistula, *Gastrointest Endosc*, 1996, 44, 562-567.
8. May A., Hahn E.G., Ell C., Self-expanding metal stents for palliation of malignant obstruction in the upper gastrointestinal tract. Comparative assessment of three stent types implemented in 96 implantations, *J Clin Gastroenterol*, 1996, 22, 261-266.
9. Naveau S., Ratziu V., Chaput J.C., Traitement endoscopique palliatif des sténoses malignes de l'oesophage et du cardia, *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, 17, 740-746.
10. Neuhaus H., Hoffmann W., Dittler H.J., Niedermeyer H.P., Classen M., Implantation of self--expanding esophageal metal stents for palliation of malignant dysphagia, *Endoscopy*, 1992, 24, 405-410.
11. Raijman I., Walden D., Kortan P., Haber G., Fuchs E., Siemens M. et al., Expandable esophageal stents: initial experience with a new nitinol stent, *Gastrointest Endosc*, 1994, 40, 614-621.
12. Ramirez F.C., Dennert B., Zierer S.T., Sanowski R.A., Esophageal self-expandable metallic stents: indications, practice, techniques and complications: results of a national survey, *Gastrointest Endosc*, 1997, 45, 360-364.
13. Rolachon A., Papillon E., Leroy V., Gueddah N., Fournet J., Les protheses oesophagiennes metalliques expansives sont-elles un traitement efficace des sténoses malignes de l'oesophage? *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, 22, 19-24.
14. Schmassmann A., Meyenberger C., Knuchel J., Binek J., Lammer F., Kleiner B. et al., Self--expanding metal stents in malignant esophageal obstruction: a comparison between two stent types, *Am J Gastroenterol*, 1997, 92, 400-406.
15. Siersema P.D., Hop W.C., Dees J., Tilanus H.W., van Blankenstein M., Coated self-expanding metal stents versus latex prostheses for esophagogastric cancer with special reference to prior radiation and chemotherapy: a controlled, prospective study, Gastrointest Endosc, 1998, 47, 113-120.
16. Tytgat G.N.J., Endoprosthesis palliation of esophagogastric malignancy, in: *Practice of Therapeutic Endoscopy*, Tytgat G.N.J. & Classen M. eds., Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994.
17. *** American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Stents for gastrointestinal strictures, *Gastrointest Endosc*, 1998, 47,588-593.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

FcRn - UN RECEPTOR COMPLEX

Corina Cianga*, P. Cianga**
Universitatea de Medicină si Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
*Facultatea de Medicină Stomatologică
**Facultatea de Medicină
Disciplina de Imunologie

FcRn - A COMPLEX RECEPTOR (Abstract) : FcRn was defined as the first IgG Fc receptor and was originally identified in rodents as the receptor responsible for the transport across the neonatal intestinal epithelial cells of maternal IgGs. FcRn expression was further evidenced in many tissues of adult rodents and humans. Structurally, FcRn is the only known Fc receptor whose structure resembles MHC I. The IgG binding site to FcRn resides at the C_{H2}-C_{H3} interface and is distinct from the complement and other Fcγ binding sites. The binding and the release of the FcRn ligand is a pH dependent process. It has been shown that besides the IgG transfer across barriers like rodent neonatal gut or human placenta, FcRn plays a role in IgG protection from catabolism and is thus involved in IgG homeostasis. Unlike the intestinal epithelial cell, the FcRn in the murine lactating mammary gland functions as a „recycling" receptor. These facts have a direct impact on antibody engineering. **Key words :** FcRn, IgG, IgG CATABOLISM, IgG MATERNO-FETAL TRANSFER.

F.W. Brambell poate fi considerat astăzi, la circa 50 de ani de la cercetările sale, părintele domeniului ce are ca obiect de studiu transmiterea imunităţii de la mamă la făt. A fost cel care, în cadrul acestor cercetări, a definit, pentru prima oară, un receptor Fc dedicat imunoglobulinei G (IgG). Mai mult, a fost cel care a stabilit pentru prima oară faptul că există o legătură între transmiterea în mod pasiv a imunităţii de la mamă la făt şi protecţia faţă de procesul de catabolism a IgG (2).

Ca o confirmare a studiilor lui Brambell, receptorul Fc neonatal (FcRn) a fost ulterior identificat la rozătoare, ca fiind molecula responsabilă pentru transportul IgG materne prin intestinul neonatal (de unde şi numele receptorului). Mai mult decât atât, existenţa receptorului a fost evidenţiată şi la adult, în localizări extra-intestinale. Acesta prezenta capacitatea de a-şi lega ligandul numai în condiţii de aciditate (pH 6,0) şi îl elibera la un pH neutru, fiziologic (pH 7,4). În toate sistemele de expresie, elementul cheie este legarea IgG la FcRn în endosomii celulari, la pH scăzut, aceştia transportând IgG şi protejând-o în acelaşi timp. Sistemul de legare dependentă de pH a generat mecanismul prin care receptorul îşi exercită funcţiile de legare şi de eliberare a ligandului, în acest caz fiind vorba de imunoglobuline.

Folosind tehnici de biochimie şi de biologie moleculară, Simister şi Mostov (27) au putut demonstra că acest receptor este un dimer format dintr-un lanţ uşor de β_2-microglobulină (p14) şi un lanţ greu, care seamănă cu lanţul greu al complexului major de histocompatibilitate tip I (MHC I). Între lanţul α al MHC I şi FcRn există o omologie la nivelul aminoacizilor folosiţi, în proporţie de 27-30% pentru domeniul α_1, 22-29% pentru domeniul α_2 şi 35-37% pentru domeniul α_3. Gena nu este localizată în cluster-ul genetic al MHC-ului şi nici măcar pe acelaşi cromosom ca şi MHC-ul (1). În plus, se găseşte sub controlul unui set diferit de elemente 5' reglatoare (15). Nu este deci surprinzător că domeniul transmembranar şi mai ales cel citoplasmatic al receptorului FcRn nu are nici o asemănare cu cel al MHC şi este de fapt unic în cadrul bazei de date, dar conţine aminoacizi aromatici despre care se sugerează că ar reprezenta motive comune cu structurile ce joacă un rol în interacţiunea cu veziculele numite „coated pits" (1, 5). FcRn reprezintă astfel singurul receptor Fc care se încadrează în familia moleculelor de tip MHC I.

Căzută în uitare, legătura dintre catabolism şi transport, pe care Brambell o intuise, a fost readusă în atentie după un număr semnificativ de ani. De abia în 1994, Victor Gheţie şi Sally Ward au publicat o serie de studii (16, 17, 18) care stabileau domeniile fizice esenţiale ale anticorpului implicate în transportul şi catabolismul IgG. Ei au fost primii de la Jones şi Waldmann (13, 30) care au reexaminat funcţiile duale ale catabolismului şi transportului în cadrul cărora un acelaşi receptor să exercite aceste funcţii. Suprapunerea cvasiperfectă a situsului Fc/IgG de legare la FcRn, care reglează nivelele serice ale IgG (17, 19) a furnizat astfel indicaţia că, în plus faţă de rolul descoperit iniţial, de transfer matern al IgG, receptorul ar putea avea un rol mult mai complex, de homeostazie a nivelelor serice ale IgG. Astfel de indicaţii au apărut, de altfel, şi odată cu studiile efectuate cu ajutorul şoarecilor deficienţi în β_2 microglobulină (β_2 -/-), şoareci care nu exprimă astfel nici receptorul FcRn (9). Durata medie de viaţă a imunoglobulinelor G şi a fragmentelor Fc era anormal de scăzută, fapt confirmat în mod independent de trei grupuri diferite (9, 11, 14). Durata medie de viaţă a unui fragment Fc Wild Type (WT–molecula normală) era la aceşti şoareci practic aceeaşi cu cea a fragmentelor Fc-hinge (Fc balama) mutate care nu leagă FcRn (9). Situsul de interacţiune pentru FcRn de pe fragmentul Fc a fost determinat utilizând mutageneza direcţionată (site directed mutagenesis) a fragmentelor recombinante de Fc derivate din molecula de IgG1 murină (17, 19, 20). Concluziile lor au evidenţiat că regiunile critice pentru interacţiunile dintre IgG şi FcRn se găsesc la nivelul interfeţei dintre domeniile C_{H2} si C_{H3} şi că aminoacizii implicaţi în această legare sunt conservaţi la om şi rozătoare. Alterarea acestui situs de legare conduce la accelerarea catabolismului IgG şi la pierderea capacităţii de transport intestinal la şoarecii perinatali, efectele fiind echivalente şi corelate cu scăderea capacităţii de legare la receptor. Aceste studii au devansat de o manieră foarte elegantă studiile de cristalografie care au definit structura receptorului, precum şi situsul său de legare la IgG.

Cristalografia cu raze X a unei forme solubile a receptorului FcRn a fost rezolvată de către Pamela Bjorkman şi colaboratorii (3), la o rezoluţie de 2,2 Å, ceea ce a lăsat loc pentru o serie de precizări ulterioare legate de situsul de legare a receptorului şi respectiv a imunoglobulinei G. Chiar şi la această rezoluţie, structura cristalografică a relevat cu suficientă claritate configuraţia MHC-like, dar cu o nişă de legare foarte mult îngustată, considerată incapabilă să lege şi să prezinte vreun peptid.

Combinarea metodelor de cristalografie prin difracţie cu raze X (22) şi a studiilor de mutageneză (3) au indicat că, în procesul de legare, un rol *important îl joacă* aminoacizi din toate cele trei domenii ale lanţului α al FcRn, dar că mai multe reziduuri de la nivelul domeniului α_2 sunt implicate în contact. Totodată, acest studiu sugerează câteva contacte potenţiale chiar şi la nivelul lanţului β_2 microglobulină. Există, de asemenea, dovezi experimentale pentru un rol indirect jucat de două histidine (His 250 şi His 251) localizate la nivelul domeniului α_3 al receptorului FcRn (22, 23). Aceste histidine sunt localizate la interfaţa dimerilor de FcRn (observaţi în studiile cristalografice) şi s-a sugerat că ele ar putea afecta stabilitatea formei dimerice într-o manieră pH-dependentă (22) ceea ce ar putea afecta afinitatea de legare dintre Fc şi FcRn (22). Poate că tocmai de aceea (nu chiar surprinzător) orientarea total asimetrică a moleculei Fc faţă de FcRn în complexele Fc-FcRn cristalizate, nu prezintă nici o asemănare cu cea a complexelor formate de receptorul celulei T (TCR)-peptid-MHC I, structură ce a fost, de asemenea, elucidată prin cristalografie cu raze X (8).

FcRn : UN RECEPTOR CU FUNCŢII MULTIPLE

Dacă FcRn a fost identificat iniţial ca un receptor responsabil pentru transferul IgG materne prin celulele epiteliale ale intestinului rozătoarelor (13, 24), astăzi ştim că rolurile sale sunt mult mai numeroase şi mai complexe.

În cazul rozătoarelor, calea post-natală (prin lapte) de transfer a imunităţii pasive de la mamă la pui este una majoră, spre deosebire de oameni, la care calea principală de transfer a IgG este cea antenatală, transplacentară (6, 21).

Expresia de suprafaţă a FcRn nu a putut fi detectată, ceea ce a condus la sugestia că legarea IgG la receptor apare după ce, în prealabil, se produce o preluare nespecifică a imunoglobulinelor (pinocitoză). IgG legată este apoi transportată la polul bazolateral al celulei, unde este eliberată într-un mediu uşor bazic. Legarea IgG la FcRn în endosomii acizi este în concordanţă cu fenomenul de dependenţă de pH, descris anterior. Acest mecanism ar putea explica atât transportul prin intestinul neonatal, cât şi prin sacul vitelin al rozătoarelor, precum şi eficienţa mai scăzută a sacului vitelin, comparativ cu intestinul.

Izolarea FcRn din sinciţio-trofoblastul uman a sugerat că acelaşi receptor este responsabil pentru transferul materno-fetal trans-placentar al IgG (la om, organizarea membranelor fetale este diferită ; IgG traverseaza sinciţiotrofoblastul placentei corioalantoiniene care reprezinta calea principală de transmitere a imunităţii pasive de la mamă la făt, dacă nu chiar singura). În plus, s-a dovedit ca fragmentul Fc al IgG este responsabil pentru acest fenomen şi că există un transport preferenţial al unora dintre subclase faţă de altele (subiect controversat în literatură) (26, 31).

În afara funcţiei de transport, acest receptor exercită şi o funcţie protectivă, jucând un rol important în menţinerea homeostaziei IgG. Studiile care au utilizat fragmente Fcγ mutate la nivelul aminoacizilor cheie, responsabili pentru legarea la FcRn, având afinităţi mai scăzute decât fragmentul Fc intact, au demonstrat scăderea perioadei de înjumătăţire. Analiza perioadei de înjumătăţire serice a IgG la şoarecii FcRn KO (β_2 microglobulina -/-) a pus în evidenţă faptul că aceasta era anormal de scăzută, în ciuda unui comportament aparent normal al celulelor B (29). Coroborând şi mai vechea informaţie, că supravieţuirea fracţiilor IgG la rozătoare şi la om era mai scăzută atunci când concentraţiile de IgG erau mai crescute (7, 10, 25), s-a ajuns la sugerarea unui model prin care FcRn poate exercita această funcţie. Moleculele de IgG pinocitate (un proces neselectiv) sunt legate la FcRn-ul liber din endosomii acizi. Acele molecule de imunoglobulină care nu se leagă la receptor (cum ar fi situaţia unei afinităţi scăzute pentru FcRn, sau a unei cantităţi crescute de IgG, care depăşeşte capacitatea de legare a receptorului) sunt îndreptate spre compartimentul lizozomal şi degradate. Celulele endoteliale, în permanent contact cu proteinele serice şi oferind o suprafaţă remarcabilă ($>$1000 m^2 la adult (12)), reprezintă candidatul ideal pentru exercitarea funcţiei protective a IgG. Ca un paradox, aceeaşi celulă şi, respectiv, acelaşi receptor par să fie implicaţi atât în salvarea cât şi în catabolizarea IgG.

Cu atât mai interesantă este prezenţa FcRn în unele organe cum ar fi glanda mamară (mai ales cea în lactaţie), ficatul sau intestinul adult.

Investigarea prezenţei şi funcţiei receptorului în glanda mamară murină în lactaţie a evidenţiat faptul că molecula este localizată strict la nivelul celulelor epiteliale acinare şi absentă la nivelul celulelor endoteliale (4), ceea ce dovedeşte, oarecum în contrast cu modelele avansate în literatură, că expresia FcRn nu este una ubicuitară. Funcţia receptorului în glanda mamară se dovedeşte însă surprinzătoare, în sensul că acei produşi care se leagă la FcRn cu mare afinitate sunt mai degrabă „întorşi" în circulaţia maternă, ceea ce favorizează traversarea acelor imunoglobuline sau fragmente Fc care au afinităţi scăzute sau nule pentru acest receptor (4). Dat fiind nivelul limitat de expresie în glanda mamară murină, capacitatea de legare poate fi depăşită şi, ca urmare, o anumită cantitate de IgG va putea trece în secreţia lactată (4). La nivel intestinal însă, mecanismul de transport prin celula intestinală va funcţiona de aşa manieră încât produşii cu afinitate mare pentru FcRn vor putea traversa această barieră.

Receptorul este prezent şi la nivelul celulelor epiteliale din glanda mamară umană, inclusiv cele maligne ; expresia moleculei a putut fi detectată chiar şi în metastazele ganglionare din carcinomul mamar (rezultate nepublicate).

IMPORTANŢA RECEPTORULUI FcRn ÎN CLINICĂ

Cunoştinţele acumulate până în prezent despre anticorpi şi despre imunoglobulinele G în particular, conexiunile dintre regiuni bine delimitate structural şi funcţiile pe care acestea le controlează, ne îndreptăţesc să sperăm că anticorpii pe care medicina viitorului îi va produce cu scop diagnostic şi terapeutic vor fi mai bine adecvaţi scopului urmărit. Vom putea astfel să controlăm perioada de supravieţuire a imunoglobulinelor (mai scurtă pentru un anticorp utilizat în diagnostic sau mai lungă în scop terapeutic), capacitatea lor de a activa sau nu sistemul complement, capacitatea de a se lega la receptori Fcγ prezenţi pe suprafaţa unor celule cu diverse funcţii, de a traversa sau nu placenta şi de a influenţa deci organismul fetal. Potenţialul enorm al acestor anticorpi ne dotează astfel cu o armă extrem de puternică şi versatilă pentru imunoterapie.

BIBLIOGRAFIE

1. Ahouse J.J., Hagerman C.L., Mittal P., Gilbert D., Copeland N.G., Jenkins N.A., Simister N.E., Mouse MHC class I-like Fc receptor encoded outside the MHC, *J Immunol,* 1993, 151, 6076-6088.
2. Brambell FW.R., *The transmission of Passive Immunity from Mother to Young*, Ed. North Holland Publishing, Amsterdam, 1970.
3. Burmeister W.P., Gastinel L.N., Simister N.E., Blum M.L., Bjorkman P., Crystal structure at 2.2 Ĺ resolution of the MHC-related neonatal Fc receptor, *Nature,* 1994, 372, 336-343.
4. Cianga P., Medesan C., Richardson J.A., Ghetie V., Ward E.S., Identification and function of neonatal Fc receptor in mammary gland of lactating mice, *Eur J Immunol*, 1999, 29, 2515-2523.
5. Davis C.G., von Driel I.R., Russell D.W., Brown M.S., Goldstein J.L., The low density lipoprotein receptor : identification of amino acids in cytoplasmic domain required for rapid endocytosis, *J Biol Chem,* 1987, 262, 4075-4082.
6. Ehrlich P., Uber imunitat vererbung und saugung, *Z Hyg Infect K*, *r* 1892, 12, 183-203.
7. Fahey J.L., Robinson A.G., Factors controlling serum γ-globulin concentration, *J Exp Med,* 1963, 118, 845-868.
8. Garcia K.C., Degano M., Stanfield R.L., Brunmark A., Jackson M.R., Peterson P.A., Teyton L., Wilson I.A., An alpha beta T cell receptor structure at 2.5 Ĺ and its orientation in the TCR-MHC complex, *Science,* 1996, 274, 209-219.
9. Gheţie V., Hubbard J. G., Kim J. K., Tsen M.F., Lee Y., Ward E. S., Abnormally short half-lives of IgG in β_2-microglobulin-deficient mice, *Eur J Immunol,* 1996, 26, 690-696.

10. Humphrey J.H., Fahey J.L., The metabolism of normal plasma proteins and gamma myeloma protein in mice bearing plasma-cell tumors, *J Exp Med,* 1961, 40, 1696-6705.
11. Israel E.J., Wilsker D.F., Hayes K.C., Schoenfield D., Simister N.E., Increased clearance of IgG in mice that lack beta 2-microglobulin : possible protective role of FcRn, *Immunol,* 1996, 89 (4), 573-578.
12. Jaffe E.A., Biochemistry, immunology and cell biology of endothelium, in: *Hemostasis and Thrombosis : Basic Principles and Practice,* Colman R.W. et al (ed) 3rd edition, Ed. Lippincott, Philadelphia, 1994, 718-744.
13. Jones E.A., Waldmann T.A., The mechanism of intestinal uptake and transcellular transport of IgG in the neonatal rat, *J Cell Biol,* 1972, 51, 2916-2927.
14. Junghans R.P., Anderson C.L., The protection receptor for IgG catabolism is the β2 microglobulin-containing intestinal transport receptor, *Proc Natl Acad Sci,* 1996, 93, 5512-5516.
15. Kandil E., Noguchi A., Ishibashi T., Kasahara M., Structural and phylogenetic analysis of the MHC class I-like Fc receptor gene, *J Immunol,* 1995, 154, 5907-5918.
16. Kim J.K., Tsen M.F., Ghetie V., Ward E.S., Identifying the amino acid residues that influence plasma clearance of murine IgG1 fragments by site-directed mutagenesis, *Eur J Immunol,* 1994, 24, 542-548.
17. Kim J.K., Tsen M.F., Ghetie V., Ward E.S., Localization of the murine IgG1 molecule that is involved in binding to the murine intestinal Fc receptor, *Eur J Immunol,* 1994, 24, 2429-2934.
18. Kim J.K., Tsen M.F., Ghetie V., Ward E.S., Catabolism of the murine IgG1 molecule : evidence that both CH2-CH3 domain interfaces are required for persistence of IgG1 in the circulation of mice, *Scand J Immunol,* 1994, 40, 457-465.
19. Medesan C., Matesoi D., Radu C., Ghetie V., Ward E.S., Delineation of the amino acid residues involved in transcytosis and catabolism of mouse IgG1, *J Immunol,* 1997, 158, 2211-2217.
20. Medesan C., Cianga P., Mummert M., Stanescu D., Ghetie V., Ward E.S., Comparative studies to further delineate the Fc : FcRn interaction site, *Eur J Immunol,* 1998, 28, 2092-2100.
21. Mehta P.D., Isaacs C.E., Coyle P.K., Imunoglobulin G subclasses in human colostrum and milk, in *Immunology of milk and the Neonate,* Mestecky J., Blair C., Ogra P.L. (eds), Ed. Plenum Press, New York, 1991, 223-226.
22. Raghavan M., Chen M.Y., Gastinel L.N., Bjorkman P.J., Investigation of the interaction between class I MHC-related Fc receptor and its immunoglobulin G ligand, *Immunity,* 1994, 303-315
23. Raghavan M., Bonagura V.R., Morison S.L., Bjorkman P.J., Analysis of the pH dependence of the neonatal Fc receptor/immunoglobulin G interaction using antibody and receptor variants, *Biochemistry,* 1995, 34, 14649-14657.
24. Rodewald R., Abrahamson D.R., Receptor-mediated transport of IgG across the intestinal epithelium of the neonatal rat, *Ciba Found Symp,* 1982, 8, 209-232.
25. Sell L., Fahey J.L., Relationship between gamma-globulin metabolism and low serum gamma-globulin in germ-free mice, *J Immunol,* 1964, 93, 81-87.
26. Sidiropoulos D, Hermann U, Morell A, Muratt G, Barundun S, Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy, *J Pediatr,* 1986, 109, 505-508.
27. Simister N.E., Mostov K.E., An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens, *Nature,* 1989, 337, 184-187.
28. Simister N.E., Story C.M., Chen H.L., Hunt J.S., An IgG-transporting receptor Fc receptor expressed in the syncitiotrophoblast of human placenta, *Eur J Immunol,* 1996, 26, 1527-1531.
29. Spriggs MK, Koller BH, Sato T, Morrisey PJ, Fanslow WC, Smithies O, Voice RF, Widmer MB Maliszewski CR, Beta 2 microglobulin-, CD8+ T cell deficient mice survive inoculation with high doses of vaccinia virus and exhibit altered IgG responses, *Proc Natl Acad Sci,* 1992, 89, 6070-6074.
30. Waldmann T.A., Jones E.A., The mechanism of intestinal and transcellular uptake, in : *Protein Turnover,* Wolstenholme G.E.W., O'Connor M. (eds), Ciba Foundation Symposium, 1973, 9, 5-23.
31. Wallace K.H., Rees A.R., Studies on the immunoglobulin G Fc fragment receptor from neonatal rat small intestine, *Biochem J,* 1980, 188, 9-16.
32. Wang A.C., Faulk W.P., Stuckey M.A., Fudenberg H.H., Chemical differences of adult, fetal and hypogammaglobulinemic IgG immunoglobulins, *Immunochem,* 1970, 7, 703-708.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

IMPORTANŢA ENZIMELOR SISTEMULUI CYP P_{450} ÎN METABOLISMUL XENOBIOTICELOR

Elena Emanuela Braha*, Ortansa Stoica**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
*Facultatea de Medicină Stomatologică
**Facultatea de Medicină
Disciplina de Genetică Umană

THE IMPORTANCE OF P_{450} ENZYMES SYSTEM IN METABOLISM OF XENOBIOTICS (Abstract) : Pharmacogenetics refers to the influence of genes on the response to drug therapy and metabolism of many xenobiotics. These responses may take the form of an exaggerated physiological response, a resistance to drug effects, or an increased frequency of side effects. The cytochromes P_{450} are quantitatively the most important of the phase I enzymes and represent a superfamily of heme-containing proteins. There is considerable interindividual variability in the hepatic expression of P_{450} enzymes. Clinically, individuals are classified as being „fast" or „extensive" metabolizers at one end of the spectrum, and „slow" or „poor" metabolizers at the other end of a continuum that, depending on the particular enzyme of interest, may include an intermediate group. The presence of unusual adverse reactions to pharmacological agents (detectable thorough family history) may reflect the presence of a rare genetic allele which predisposes the person to the adverse event. **Key words :** PHARMACOGENETICS, XENOBIOTIC, CYTOCHROMES P450.

Consecinţele clinice ale variaţiei individuale a răspunsului la administrarea unui medicament pot lua forma unei toxicităţi în cazul unei metabolizări lente sau a insuficienţei terapeutice pentru o metabolizare prea rapidă. S-a ajuns astfel la concluzia că o doză „normală" pentru unii pacienţi poate fi toxică sau ineficace pentru alţii.

NOŢIUNI GENERALE PRIVIND METABOLISMUL XENOBIOTICELOR ÎN ORGANISM

Xenobiotic este numit orice material biologic activ format în afara gazdei ; în interiorul organismului acesta acţionează la nivelul receptorilor.

Eliminarea **xenobioticelor** din organismul uman se realizează pe cale renală, biliară, prin respiraţie şi transpiraţie. Epurarea renală şi biliară sunt, din punct de vedere cantitativ, cele mai importante căi de eliminare. În vederea eliminării xenobioticelor organismul şi-a dezvoltat **sisteme enzimatice** capabile să transforme substanţele lipofile în substanţe hidrofile (5).

Reacţiile implicate în metabolismul substanţelor străine organismului pot fi împărţite în două categorii :

1. Reacţii de biotransformare în care intervin citocromii P-450 (**CYP P-450**), enzime ce introduc, prin oxidare, reducere, hidroliză, un grup funcţional ce va servi ca situs pentru faza a doua de metabolizare. Există substanţe ce sunt metabolizate în mod special de către o anumită enzimă, reacţia respectivă fiind utilizată ca reacţie specifică de identificare a acestei enzime. Într-o primă fază moleculele substratului lipofil sunt parţial sau total hidroxilate prin scindare sau prin introducerea unei grupări noi (amino, hidroxi etc.). Noile grupări permit conjugarea

moleculei endogene active în faza a doua de metabolizare.

2. Reacţii de conjugare. Acestea cresc polaritatea moleculei şi cresc eliminarea renală. Multe reacţii de hidroxilare din ţesuturile animale sunt catalizate de sisteme enzimatice complexe. Răspunsul organismului la administrarea unui medicament poate fi descris ca un şir de evenimente care încep atunci când drogul intră în curentul sangvin şi dispar atunci când drogul este complet eliminat.

DINAMICA METABOLIZĂRII MEDICAMENTELOR

Răspunsul la medicament variază în funcţie de :

1. Factori genetici
   - individ (genotip) ;
   - tipul de control genetic asupra metabolismului :
     - monogenic ;
     - poligenic ;
2. Factori fiziologici :
   - vârsta (sisteme hidroxilante aproape inexistente la nou-născut şi la făt) ;
   - sexul (hormonii androgeni pot stimula unele sisteme enzimatice) ;
   - graviditatea (modificări hormonale variate) ;
3. Factori de mediu :
   - starea de nutriţie (mulţi compuşi ai hranei pot fi inductorii enzimatici) ;
   - stress (creşte activitatea enzimelor microzomale ca urmare a medierii arcului reflex hipofizo-suprarenalian) ;
   - iradiere (inhibă metabolismul medicamentelor ca urmare a acţiunii radiaţiilor asupra formării NADPH) ;
   - compuşi exogeni (inducţie enzimatică) (15,16).

Curba unimodală arată că metabolizarea medicamentelor se face sub controlul factorilor genetici (mai multe gene nealele) şi a factorilor de mediu (multifactorial), iar curba bimodală evidenţiază controlul monogenic al răspunsului organismului la xenobiotice. (fig. 1) (4).

ENZIMELE P 450. STRUCTURĂ CHIMICĂ. GENERALITĂŢI

Ficatul reprezintă laboratorul central al organismului (în el se produc aproximativ 90% din reacţiile de detoxifiere). Hepatocitele conţin cea mai mare cantitate de enzime implicate în metabolizarea xenobioticelor, respectiv sistemul enzimatic **CYP P450** (cu rol în biotransformarea oxidativă a medicamentelor, esteraze, glucuronil-transferaze, glutation-S-transferaze etc. **CYP P450** sunt implicate în prima fază a metabolismului şi cea mai mare parte a acestor enzime se găsesc în reticulul endoplasmatic neted.

Până în prezent au fost identificate circa 230 de gene şi pseudogene aparţinând sistemului enzimatic **P450**. Aceste enzime au fost identificate pentru prima dată în ficatul de şobolan sub forma unui pigment ce conţine (Fe(II)-CO) şi prezintă un maxim de absorbţie la 450 nm. Toate enzimele P450 prezintă un hem şi un segment format din 26 de aminoacizi în moleculă. P450 este inductibil de agenţi chimici ce stimulează proliferarea porţiunii netede a reticulului endoplasmatic hepatic ca un mecanism de adaptare.

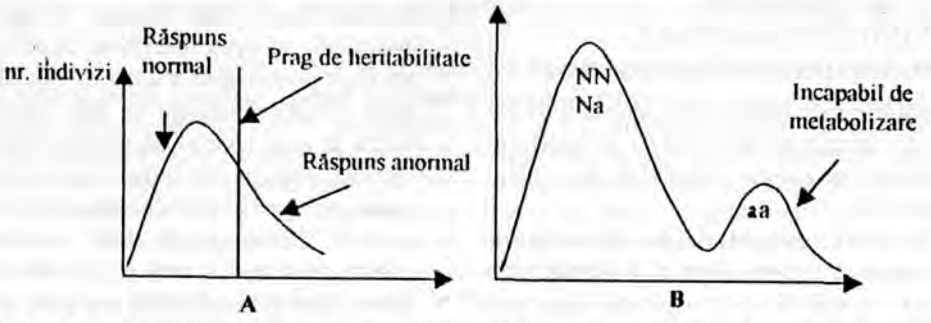


Fig. 1. A - curba unimodală (control multifactorial) ; B - curba bimodală (control monogenic) ; N - gena dominantă ; a - gena recesivă *(modificat după Emery)* (4)

CLASIFICAREA ENZIMELOR SISTEMULUI CYP P450

Există peste 150 izoforme CYP P-450 exprimate mai multe în acelaşi organism şi mai multe în acelaşi ţesut.

Superfamilia genei P450 conţine 9 familii :

1. 5 familii codifică enzime ce catalizează biosinteza hormonilor steroizi şi se exprimă în ţesuturi specifice ;
2. 4 familii catalizează oxidarea acizilor graşi, steroizilor, medicamentelor (16) (tabelul I). Se exprimă diferit în ţesutul hepatic. Au fost clonate peste 30 de enzime **CYP 450** responsabile de oxidarea substanţelor medicamentoase.

CYP 1A1

Enzima **CYP 1A1** poate fi indusă de hidrocarbonatele policiclice (ex. fumul de ţigară) în plămâni. Cantitatea de **CYP 1A1** exprimată în plămâni poate fi corelată cu riscul apariţiei cancerului pulmonar (6). Substanţele acestei familii sunt toate hidrocarburile policiclice aromate şi derivaţii acestora, inclusiv un număr mare de substanţe cancerigene şi mutagene (7,9).

CYP 1A2

CYP1A2 este singurul membru al familiei **CYP 1A** exprimat în ficatul uman, implicat în metabolizarea unor medicamente, substanţe procancerigene (arilaminele heterociclice din alimentele prăjite, din fumul de ţigară sau din prelucrarea cărbunelui şi a petrolului) şi, după cât se pare, şi în metabolismul unor substraturi endogene cum ar fi uroporfirinogenul (11).

Substratele folosite drept „marker" pentru **CYP 1A2** sunt **cafeina şi teofilina** (1, 9). **Eaton şi al.** (1995) observă rolul ficatului în inducerea activităţii CYP 1A2 alături de alţi factori de mediu (carnea prăjită, vegetalele din familia Cruciferelor).

Activitatea CYP 1A2 măsurată prin 3 demetilarea cafeinei, este foarte scăzută la nou-născut. (7).

CYP 2A6

Alături de cumarină şi 4-etoxicumarină sunt cunoscute foarte puţine substrate specifice **CYP 2A6**. Anumite studii au arătat că flavonoidul naringină din sucul de grapefruit ar inhiba *in vivo* hidrozilarea cumarinei în poziţia 7 (10). Pentru caracterizarea şi dozarea activităţii enzimei **CYP 2A6** se utilizează reacţia de hidroxilare a cumarinei, cu formarea unui derivat fluorescent (7-hidroxicumarina).

CYP 2B6 ŞI 2B7

CYP 2B6 se găseşte în ficatul uman, iar **CYP 2B7** se găseşte în ficat şi în plămâni, dar ambele în cantităţi foarte mici.

CYP 2C

Cele mai bine studiate enzime sunt **CYP 2C9** şi **2C19**. Hidroxilarea S-warfarinei este utilizată *in vitro* ca marker al acestei enzime. Un inhibitor specific al enzimei este sulfafenazolul.

CYP 2D6

Deşi **CYP 2D6** se află în cantităţi reduse în ficatul uman (2%), ea este implicată în metabolismul unor clase importante de medicamente : antiaritmice, β-blocante, neuroleptice, antidepresive triciclice etc. **Scriver et al. (1995)** au obţinut, prin analize efectuate cu un model molecular, o explicaţie a specificităţii de substrat a acestei enzime (o interacţiune între atomii de azot din substrat cu anumite grupări carboxil ale aminoacizilor din centrul activ al **CYP 2D6**) (12).

TABELUL I

Enzimele CYP majore de metabolizare a medicamentelor la om : substrat, inhibitori şi inductori (după J. Steven Leeder, 1997, modificat)

Emzima	Substrat	Inhibitori	Inductori
CYP 1A1	Benzopiren, β-naftilamine, aflatoxina, B_1, 3-metilcolantren, 2-aminoantracen	α-naftoflavona	Fumat
CYP 1A2	Acetaminofen, estradiol, cafeină, teofilină, imipramină, warfarină, fenacetină, amiodaronă, cimetidină, propanolol	α-naftoflavonă, cimetidina, famotidina ? , interferon ? , claritromicina ? , ticlopidina	Fumat, Omeprazol, vegetale din familia *Cruciferelor*, carne friptă
CYP 2A6	Cumarină, nicotină	Tranilcipromină	Barbiturice
CYP 2B6	Ciclofosfamidă	Orfenadrină	Fenobarbital
CYP 2C8	Paclitaxel	Necunoscut	Necunoscut
CYP 2C9	Fenitoin, tolbutamidă, S-warfarin, losartan, tamoxifen, diclofenac, ibuprofen, piroxicam	Sulfafenazol, sulfinpirazona, isoniazid, probenicid ? , fluvastatin, lovastatin, trimetoprim ? , fenilbutazonă	Rifampicină
CYP 2C19	Diazepam, fenitoin, S-mefenitoin, imipramin, mefobarbital, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, pentamidina, propanolol	Tranilcipromină, Ketoconazol, ticlopidină	Rifampicină
CYP 2D6	Amitriptilină, nortriptilină, flunarizină, haloperidol, trifluperidol, imipramină, captopril, flecainidă, metoprolol, timolol, alprenolol, encainidă, flecainidă, mexiletină, propafenonă, clozapină, codeină, desipramină, fluoxetină, paroxetină, metoxiamfetamină, ondansetron, perfenazină, tioridazină	Chinidină, indinavir	Rifampicină ? Dexametazon
CYP 2E1	Acetaminofen, etanol, cafeină, clorzoxazonă, dapsonă, enfluran, metoxifluran, isofluran, teofilină, halotan, hidrocarburi clorurate şi fluorurate, anilină, benzen	Disulfiram, dietilditiocarbamat, 4-metilpirazol	Etanol, izoniazidă
CYP 3A4	Acetaminofen, alfentanil, dapsonă, amiodaronă, verapamil, diltiazem, nifedipin, felodipina, nitrendipină, nisoldipin, chinidină, astemizol, budesonid, carbamazepină, ciclosporină, ciclofosfamidă, salmeterol, lovastatin, simvastatin, eritromicină, claritromicină, etinilestradiol, etoposide, ifospamidă, imipramină, lidocaină, loratidină, midazolam, triazolam, alprazolam, omeprazol, acid retinoic, terfenadina, cisaprid, teofilina, R-warfarină	Azoli antifungici (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), etinilestradiol, cimetidină, ciprofloxacină	Carbamazepin, dexametazonă, fenobarbital, fenitoin, rifampicină, glucocorticoizi
CYP 3A7	Dehidroepiandrosteron sulfat, etinilestradiol	Azoli antifungici	Carbamazepină rifampicină
CYP 4A11	Antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene (hidroxilarea acizilor graşi cu lanţ lung de carbon)	Necunoscut	Necunoscut
CYP = citocrom P450			

TABELUL II

Localizarea genelor CYP P-450 (după Dave Flockhart, 1999, modificat)

CYP 1A2	CYP 1B1	CYP 2C9 CYP 2C19	CYP 2D6	CYP 2E1	CYP 2F1	CYP 3A3,4,5,7
Crs. 15	Crs. 2	Crs. 10	Crs. 22	Crs. 10	Crs. 19	Crs. 7
15q22→qter	2p22-p21		22q13.1-q13.2		19q13.2	7q22.1
		Polimorfic	Polimorfic			

Nebert et al. (1997) studiază legătura între **CYP 2D6** şi dezvoltarea tumorilor de vezică urinară, ficat, faringe, stomac şi în special cele pulmonare.

Barbeau et al. (1985) au presupus că boala Parkinson rezultă din acţiunea mediului asupra persoanelor cu predispoziţie genetică.

Smith et al. (1992) au demonstrat că fenotipul „poor metaboliser" prezintă un risc de 2,54 ori mai mare de a dezvolta boala faţă de metabolizatorii normali.

Chen et al. (1995) identifică la pacienţii cu boala Parkinson prezenţa frecventă a alelelor mutante **CYP 2D6-B** care se pare că ar putea fi implicate în neurodegenerare (2, 13, 17).

Genele **CYP 2D6** sunt localizate pe cromosomul 22 (q11.2-qter) şi prezintă un polimorfism marcat. Variantele alelice ce determină fenotipul „poor metaboliser" pot codifica o enzimă cu inserţie membranară deficitară sau instabilă. Trei gene posibile (2D7, 2D7', 2D8) sunt considerate pseudogene. Fenotipul „poor metaboliser" poate prezenta şi una din următoarele trei mutaţii punctiforme posibile : D6-A, D6-B, D6-C. (12)

Conexiuni clinice :

1. Metabolice : deficit în metabolismul debrisoqinei şi a drogurilor înrudite antihipertensive ;
2. Neurologice : susceptibilitate la a dezvolta boala Parkinson ;
3. Oncologice : susceptibilitate la a dezvolta cancere (vezică urinară, ficat, faringe, gastric, plămân) ;
4. Transmitere : autosomal recesiv (17).

Localizarea genelor CYP pe cromosom este prezentată în **tabelul II** (3).

CONCLUZII

Răspunsul la drog poate :

- lua forma unui răspuns **exagerat** ;
- lua forma unui răspuns **ineficient** ;
- determina creşterea frecvenţei **efectelor secundare** ;
- precipita declanşarea unei **boli genetice** cu manifestări tardive.

Variaţia genelor pentru sistemul enzimatic P-450 poate determina **variaţii individuale** în răspunsul la medicament. O cale de a detecta aceste variaţii este realizarea **anchetei familiale** :

1. descoperirea prezenţei unor *reacţii adverse* particulare la un anumit medicament la *rudele de gradul I* (trebuie investigate în special persoanele cu o expunere particulară la stress - anestezice) ;
2. prezenţa unor reacţii adverse neobişnuite la un medicament (existenţa unor *alele ce predispun* la acest fel de reacţii) ;
3. structura genetică poate avea un efect *protectiv* împotriva efectelor adverse medicamentoase ;
4. unele droguri pot prezenta efecte *cancerigene/teratogene* la unii indivizi.

Este important de a identifica, prin investigaţii corespunzătoare, pacienţii şi familiile acestora care sunt susceptibili de a dezvolta reacţii adverse în virtutea constituţiilor genetice şi de a evita utilizarea acelor droguri.

BIBLIOGRAFIE

1. Clarke S.E.. Ayrton A.D., Chenery R.J., Characterization of the inhibition of P450 1A2 by furafyline, *Xenobiotica*, 1994, 6, 517-526.
2. Chen X., Xia Y. et al., The CYP2D6B allele is associated with a milder synaptic pathology in Alzheimer's disease, *Ann Neurol*, 1995, 38 (4), 653-638.
3. Dave Flockarts Drug Table, Georgetown University Medical Center, http : //www.georgetown.edu/ depts/pharmacology/davetab.html.
4. Emery Al. E., Mueller R.F., *Elements of Medical Genetics*, 8th edition, Ed. Churchill Livingstone, London, 1992, 195-238.
5. Friedman M.J., Dill J.F., Haydem R.M., McGillivray B., *Genetics*, Ed. Williams and Wilkins, London, 1996, 123-125.
6. Gonzales F.J., Gelboin H.V., Role of human Cytocrome P450 in the metabolic Activation of chemical Carcinogens and Toxins -Toxins, *Drug Metab Rev*, 1994, 26, 165-183.
7. Leeder S.J., Kearn G.L., Pharmacogenetics in pediatrics. Implication for practice, *New Front Ped Drug Ther*, 1997, 44, 1, 55-77.
8. Lehninger A.L., *Biochimie*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1992, I, 466-469, II, 58.
9. Lewis D.F.V., Lake B.G., Molecular modelling of CYP 1A subfamily members based on an alignament with CYP 102 : rationalization of active site amino acid residues, *Xenobiotica*, 1996, 26, 7, 723-753.
10. Merkel U., Sigusch H., Hoffmann A., Grapefruit Juice inhibits 7-hydroxylation of Coumarin healthy volunteers, *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 46, 175-177.
11. Pastrakuljic A., Tang B.K., Roberts E.A., Kalow W., Distinction of CYP 1A1 and CYP 1A2 Activity by Selective Inhibition Using Fluvoxamine and Isosafrole, *Biochem Pharmacol*, 1997, 53, 531-538.
12. Scriver C.H., Beaudet A., Sly W., Valle D., *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 7th ed., Ed. Mc. Graw-Hill Inc., New York, London, 1995, 293-318.
13. Shimada T., Yun C.H. et al., Characterization of human lung microsomal cytocrome P450 and its role in the oxidation of chemical carcinogens, *Mol Pharmacol*, 1992, 41, 856-864.
14. Smith C.A., Gough A.C. et al., Debrisoquine hydroxilase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease, *Lancet*, 1992, 339(8806), 1375-1377.
15. Voicu R., Olinescu R., *Mecanisme enzimatice în farmacodinamie*, Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1977, 272-294.
16. Weber W.W., *Pharmacogenetics*, Ed. Oxford University Press, Oxford, 1997, 21-41, 129-132.
17. *** http : //www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/Gene, Map/CYP2D6.

NOUTATE

SARCOMUL PAROSTEAL ESTE PROBABIL DETERMINAT GENETIC

Cercetătorii de la Universitatea din Florenţa, Italia au constatat faptul ca apariţia sarcomului parosteal la om este legata de modificări apărute în regiunea q13-15 a cromozomului 12. Determinările imunohistochimice au relevat existenţa unei proteine specifice (CDK4) în 92% din cazurile de tumoră înalt diferenţiată. rezultatele obţinute sugerează faptul că sarcoamele parosteale au o determinantă genetică. (Gamberi et al., Analysis of 12q12-15 genes in parosteal osteosarcoma *Clin Orthop Rel Res*, 2000, 377, 195-199.)

O. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

MICROLAPAROSCOPIA DIAGNOSTICĂ ŞI TERAPEUTICĂ

Şt. Buţureanu*, Fl. Chişleag, Florentina Pricop***
*Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie
**Facharzt fur Frauenheilkunde und Gebursthilfe, Gummersbach, Deutchland

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MICROLAPAROSCOPY (Abstract) : Developments in fiberoptic technology and the need to reduce the cost of health care made possible to decrease the diameter of the laparoscopes and to allow a pelvic diagnosis and treatment with „minimal invasion", the so called „micro-laparoscopy". The method is used in cases of infertility, ectopic pregnancy, endometriosis, pelvic pain syndrome, pelvic adhesions, malformations, second-look in ovarian cancers, pelvic inflamatory disease. Main advantages are : office procedure with local anesthesia, possibility to be used in cases of abdominal adhesions, low costs, almost same diagnostic power and lesser postoperative pain. Some cases permit also operative manoeuvres including laser. **Key words** : MICROLAPAROSCOPY, STERILITY, PELVIC PAIN, ADHESIONS, LASER.

INTRODUCERE

Laparoscopia a început ca metodă diagnostică în medicina internă şi a devenit procedeu ginecologic odată cu folosirea poziţiei Trendelenburg şi a pneumo-peritoneului de către Palmer. Sterilizarea laparoscopică devine posibilă prin anii '60 când Steptoe realizează primele electrocoagulări ale trompelor. Tot pe la mijlocul anilor '60 încep să apară numeroase articole privind laparoscopia în diferite alte domenii. Kurt Semm din Germania este cel care a dezvoltat intensiv atât instrumentarul cât şi tehnicile laparoscopice. (1)

Dezvoltarea tehnică a făcut posibilă construirea unor aparate cu diametre optice sub 2 mm ceea ce a permis folosirea lor în cadrul unor cabinete de consultaţii, sub anestezie locală asociată cu sedare. Primele articole privind microlaparoscopia apar în anul 1993. (2) De atunci şi până la sfârşitul anului 2000 au fost publicate 34 de articole pe această temă menţionate în Medline.

Poziţia de avangardă a ginecologilor în promovarea laparoscopiei (ca şi a echografiei de altfel) este exemplificată de faptul că primul care a efectuat o apendicectomie laparoscopică a fost acelaşi Prof. Semm în 1979. Evenimentul a produs reacţii depreciative printre chirurgii din Germania şi Austria degenerând chiar în acuzaţii de incompetenţă. Semnatarul principal a fost însuşi Prof. Pfannestiel din Frankfurt, pe atunci preşedintele chirurgilor de limbă germană din Europa.

Perfecţionarea aparaturii şi diversificarea ei a dus la folosirea metodelor endoscopice pe lîngă ginecologie şi în chirurgia abdominală, ortopedie, chirurgia toracică, chirurgia estetică, urologie şi altele.

INDICAŢII

Una din contraindicaţiile relative ale laparoscopiei prin trocar de 10 mm este prezenţa în antecedente a unor alte intervenţii abdominale. Se consideră că după laparotomii cu incizie mediană subombilicală se formează aderenţe la nivelul ombilicului în peste 50% din cazuri, iar după incizie Pfannenstiel în 20% (7).

Folosită iniţial pentru a evita riscurile lezionale posibile determinate de vechi aderenţe postoperatorii, microlaparoscopia devine din ce în mai folosită într-o diversitate de situaţii printre care cele mai frecvente sunt: sterilitate, endometrioză, sindrom pelvin dureros, tumori ovariene, second-look în cancerul de ovar (6), fibrom uterin, proceduri histeroscopice operatorii (11), boala inflamatorie pelvină (10) şi altele. Metoda „micro" este superioară tehnicilor de siguranţă ale lui Semm pentru a evita lezarea unui organ.

TEHNICA MICROLAPAROSCOPIEI

Laparoscopia clasică, necesită de obicei anestezie generală (narcoză) chiar dacă sunt descrise sterilizări tubare în India sau serii de zeci de mii de laparoscopii efectuate la Mont-Sinai Hospital din New-York cu anestezie locală.

Pentru infiltrarea peretelui abdominal se foloseşte de obicei lidocaina iar sedarea se obţine prin injectarea a 10 mg diazepam cu o oră înainte de intervenţie. Sunt autori care preferă ketamina sau fentanylului în acest scop (9).

Tehnica propriu-zisă constă în asocierea unui ghid autostatic care înconjoară acul Veress în momentul puncţiei. Optica, de obicei de 2 mm diametru sau chiar mai mică, este introdusă înainte de efectuarea pneumoperitoneului, aşa încât se poate verifica la vedere corectitudinea plasamentului. Avansarea sistemul optic, în lungime de circa 30 cm lungime, se face vizual, treptat, evitând atingerea organelor ceea ce ar putea provoca durere pacientei dată fiind anestezia locală. Se folosesc aceleaşi instrumente pentru insuflaţie sau afişare şi înregistrare a imaginii ca şi în cazul laparoscopiei clasice.

Pacienta este plasată în poziţie Trendelenburg şi se instituie pneumoperitoneul după introducerea acului Veress. Trocarele de insuflaţie pot fi introduse oriunde în abdomen, indiferent de cicatrici, şi deci de posibilitatea aderenţelor. Pentru comfortul pacientei se pot folosi numai 500 ml bioxid de carbon. Pneumoperitoneul devine neplăcut pentru pacientă de câte ori volumul gazului depăşeşte 3 litri sau presiunea intraabdominală este mai mare de 11 mm.

Microlaparoscopia poate fi folosită şi pentru efectuarea unor mici intervenţii cum ar fi liza aderenţelor, cromopertubaţie, mici biopsii din zonele suspecte de malignitate. Înainte de microbiopsie se administrează spray cu xilocaină 8% pe zona de puncţionat. Se pot monta clipuri pentru sterilizare tubară şi se pot efectua manevre necesare pentru reproducere asistată. Tehnica permite folosirea laserului diodă ca metodă operatorie (5).

Lichidul aspirat poate fi examinat pentru citologie, analize hormonale, dozarea tromboxanul B, $PGE_{2\alpha}$ ş.a. (Chişleag). Vizualizarea microlaparoscopică permite în cazuri deosebite inserţia unui trocar de 10 mm pentru a se continua intervenţia cu o laparoscopie clasică.

Majoritatea intervenţiilor durează mai puţin de 15 minute de la injectarea anestezicului local. Pacienta este monitorizată 45 minute postoperator şi i se poate permite reluarea activităţilor curente după 3 ore.

Anumite aparate cu optică mai scurtă, de 10 cm, pot fi folosite pentru culdoscopie. Culdoscopia cu instrument flexibil de 2,2 mm are o corelaţie diagnostică de 100% faţă de microlaparoscopie în ceea ce priveşte diagnosticul de endometrioză dar este mai uşor suportat de paciente, necesitând şi o anestezie mai uşoară (8).

REZULTATELE TEHNICII MICROLAPAROSCOPICE

Vizualizarea poate uneori să fie suboptimală, imaginea având dimensiuni pe monitor cu 30-40% mai mici şi un câmp cu adâncime mai mică (1).

Mai multe studii au comparat rezultatele investigaţiei microlaparoscopice cu ale laparoscopului de 10 mm. Rata totală de apreciere corectă se situează între 70 şi 90% (15).

Dintre situaţiile mai greu de vizualizat cu aparatele cu diametru mic sunt: implanturi endometriozice acoperite de ovare, malformaţii tubare unilaterale, aderenţe întinse pelvine, hidatide tubare.

Preţurile totale par a fi mai mici cu peste 5 000 dolari/caz mai ales datorită neefectuării anesteziei generale. Numai pentru procedeele de sterilizare, costurile sunt asemănătoare dacă se foloseşte laparoscopia sau microlaparoscopia. Durerea postoperatorie mai redusă, cu creşterea stării de bine pacientelor favorizează însă microlaparoscopia (4).

În timpul intervenţiei pacienta poate colabora cu medicul, întreba şi vedea pe monitor mersul investigaţiei.

De multe ori, după diagnosticul microlaparoscopic, intervenţia poate continua operator cu aceeaşi optică sau cu una mai mare.

DISCUŢII

Printre **avantajele** microlaparoscopiei sunt: incizii mai mici, risc redus de lezare a organelor pelvine şi de durere postoperatorie, cost redus, uşurinţa execuţiei. Anestezia locală şi sedarea este suficientă. Concordanţa diagnostică faţă de laparoscopia clasică este foarte mare.

Formarea de aderenţe după microlaparoscopie este mult redusă faţă de laparoscopia cu trocar de 10 mm, probabil şi datorită unor cantităţi mai mici de bioxid de carbon folosite (12).

Sunt autori care consideră că reducerile de preţ ar putea fi până la cu 80%. (14) Alte studii nu sesizează nici o diferenţă semnificativă de preţ sau de perioadă de internare între cele două procedee, dar remarcă o durere postopertorie mai redusă în cazul microlaparoscopiei şi o stare de bine mai mare a pacientelor (4).

Dintre **dezavantaje**, mai importante ar fi: instrumentul optic este foarte delicat şi se mobilizează destul de greu la unghiul optic de 0 grade. Este necesară o mână de laparoscopist foarte experimentată (nu este o metodă pentru începători).

Pentru moment este încă nesatisfăcătoare lungimea instrumentului optic, diagnosticul putând fi făcut numai în apropierea leziunii. Folosirea microlaparoscopiei pentru intervenţii operatorii este limitată de câmpul vizual redus (3).

CONCLUZII

Microlaparoscopia asigură o vizualizare adecvată şi poate fi folosită într-o varietate de situaţii. Selecţia corectă a pacientelor şi anestezia locală s-au dovedit eficiente pentru reducerea durerii postoperatorii.

Microlaparoscopia efectuată în cabinetul de consultaţii, sub anestezie locală este o metodă adaptată să îndeplinească cerinţele de calitate ale unui act medical modern, cât şi cerinţele unor preţuri mai reduse. Este posibil ca această tehnică să devină o componentă majoră a activităţii diagnostice a ginecologului practician. Metoda este sigură, eficientă şi mai puţin costisitoare, având indicaţii dintre cele mai variate. La momentul actual, majoritatea situaţiilor se referă la infertilitate, durere cronică pelvină şi sterilizare tubară. Uşurinţa programării, preţurile mai mici şi recuperarea rapidă sugerează că poate fi preferată ca metodă iniţială pentru acest tip de paciente (13).

Probabil că microlaparoscopia va fi metoda de pre-selecţionare a cazurilor de operaţii de anvergură laparoscopică abdomino-vaginală.

BIBLIOGRAFIE

1. Abrao M.S., Ikeda F., Podgaec S., Microlaparoscopy for an intact ectopic pregnancy and endometriosis with the use of a diode laser: case report, *Hum Reprod*, 2000, 15(6), 1369-1371.
2. Audebert A.J., Gomel V., Role of microlaparoscopy in the diagnosis of peritoneal and visceral adhesions and in the prevention of bowel injury associated with blind trocar insertion, *Fertil Steril*, 2000, 73(3), 631-635.

3. Dicker D., Nitke S., Bar-Hava I., Microlaparoscopy in diagnostic and operative gynecologic procedures, *Harefuah*, 2000, 15, 138(4), 281-283, 343-344.
4. Evans S.F., Petrucco O.M., Microlaparoscopy for suspected pelvic pathology - a comparison of 2 mm versus 10 mm laparoscope, *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1998, 38(2), 215-216.
5. Franchi M., Ghezzi F., Beretta P., Microlaparoscopy : a new approach to the reassessment of ovarian cancer patients, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000, 79(5), 427-430.
6. Garcia F.A., Steinmetz I., Barker B., Economic and clinical outcomes of microlaparoscopic and standard laparoscopic sterilization. A comparison, *J Reprod Med*, 2000, 45(5), 372-376.
7. Kahn J.A., Chiang V.W., Shrier L.A., Microlaparoscopy with conscious sedation in adolescents with suspected pelvic inflammatory disease, *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 1999, 12(3), 149-154.
8. Obrzut B., Skret A., Kluz T., Diagnostic micro-laparoscopy in gynecology, *Ginekol Pol*, 1999, 70(8), 534-538.
9. Palter S.F., Olive D.L., Office microlaparoscopy under local anesthesia for chronic pelvic pain, *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1996, 3(3), 359-364.
10. Palter S.F., Office microlaparoscopy under local anesthesia, *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1999, 26(1), 109-120.
11. Paulson J.D., Ross J.W., El-Sahwi S., Development of flexible culdoscopy, *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1999, 6(4), 487-490.
12. Risquez F., Pennehouat G., Fernandez R., Microlaparoscopy : a preliminary report, *Hum Reprod*, 1993, 8(10), 1701-1702.
13. Sciarra J., Watkins T.J., Gynecology and obstetrics, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 1998.
14. Takeuchi H., Jinushi M., Nakano Y., Comparison of anesthetic methods for microlaparoscopy in women with unexplained infertility, *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1999, 6(4), 453-457.
15. Taskin O., Sadik S., Onoglu A., Adhesion formation after microlaparoscopic and laparoscopic ovarian coagulation for polycystic ovary disease, *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1999, 6(2), 159-163.

NOUTATE

MĂSURAREA CALITĂŢII VIEŢII LA PACIENŢII CU DISPEPSIE : VALIDAREA UNUI CHESTIONAR ASUPRA STĂRII DE SĂNĂTATE

Bolile tractului gastrointestinal reprezintă una din principalele cauze de consult medical. În pofida acestui fapt foarte puţine studii s-au ocupat de calitatea vieţii în funcţie de starea de sănătate a acestor pacienţi (HRQOL = health-related quality of life), şi chiar şi acestea au utilizat chestionare ce reflectă doar indirect scopul studiului. Studiul prezentat şi-a propus realizarea şi utilizarea unui chestionar care să reflecte calitatea vieţii pacienţilor cu probleme de dispepsie cronică. Studiul s-a făcut pe o durată de trei ani şi s-a aplicat concomitent în cinci centre. Tehnicile psihometrice standard au fost utilizate pentru a evalua gradul de acceptabilitate de către pacient, disponibilitatea acestuia de a răspunde la întrebări şi sinceritatea cu care completează formularele. Aceste chestionare au fost completate de peste 4000 de pacienţi şi s-au axat pe trei afecţiuni cunoscute a avea afinităţi cu sindromul dispeptic : anxietatea indusă de durere, restricţia socială, gradul de percepţie al simptomelor. Datele obţinute în urma studiului acestor chestionare au demonstrat că sunt adecvate scopului urmărit. (Bamfi F. Olivieri A. Arpinelli F. De Carli G. Recchia G. Gandolfi L. Norberto L. Pacini F. Surrenti C. Irvine SH. Apolone G., *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(3), 730-738.)

I.D. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

FEBRA DE ORIGINE NEPRECIZATĂ : ETIOLOGII INFECŢIOASE ŞI PRINCIPII DE DIAGNOSTIC (I)

Eugenia Duca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Microbiologie

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN (FUO) ; INFECTIOUS ETIOLOGY AND DIAGNOSIS PRINCIPLES (Abstract) : The paper has 3 parts : definitions, causes and diagnosis principles in prolonged fevers of infections etiology. The non infections causes of FUO are only mentioned. The infections causes are presented as : Bacteria, Viruses, Mycetes and Protozoa. The part regarding the etiological diagnosis firstly includes data about the microbiological diagnosis methods and samples in four steps : a) routine samples done for every febrile patient in a general hospital ; b) all the accessible samples and c) samples obtained by invasive procedures (needle biopsies and open biopsies). When all of these had negative results in microbiological tests, a last possibility is adopted : exploratory laparatomy, eventually by sampling some specimens. Finally, conditions of obtaining interpretable serological tests are listed. **Key words** : FEVER OF UNKNOWN ORIGIN, INFECTIOUS ETIOLOGY, FEVER-DIAGNOSIS PRINCIPLES.

DEFINIŢII

Febra de origine neprecizată (FON) este numită o febră prelungită (FP), cu durata de trei săptămâni sau mai mult şi temperatură de ≥38,3°C. Este boala a cărei simptom dominant este febra şi în care toate testele de rutină (testele de rutină practicate pentru pacienţi febrili includ hemoculturi - minimum trei -, teste hematologice şi biochimice ; uroculturi ; coproculturi ; examen microbiologic al exsudatului faringian ; în paralel, examen radiologic pulmonar, o amănunţită anamneză şi un scrupulos examen fizic), folosite timp de o săptămână pentru stabilirea diagnosticului, au dat rezultate negative.

La această definiţie, elaborată de Petersdorf şi Beeson în 1961 (39, 41), studii noi au făcut actualizări şi clasificări ale pacienţilor cu FON. Astfel, Durack şi Street, în 1991, au diferenţiat : **FON clasică**, corespunzătoare în mare vechii definiţii ; **FON nosocomială**, la pacienţi care la internare pentru o terapie specială nu prezentau febră, cu infecţii determinate de metodologii agresive de investigare şi tratament ; **FON neutropenică**, la pacienţi cu sub 500 neutrofile pe mm³ şi, astfel, cu mare susceptibilitate la infecţii bacteriene şi fungice focale şi sistemice (15) ; ultima categorie fiind **FON asociată infecţiei HIV** (41). Kohno şi colab., în 1999, diferenţiază condiţiile de diagnosticare ale FON după cum pacienţii sunt nespitalizaţi (≥37,5°C timp de peste două săptămâni) şi spitalizaţi (≥37,5°C, timp de o săptămână), rămaşi fără diagnostic (25).

Din cercetarea bibliografiei reiese că pentru etichetarea ca FON sunt înregistrate toate tipurile de febră : persistentă, intermitentă (sau septică), remitentă şi recurentă.

CAUZE ALE FON

Încercările de a discerne cauzele unei febre prelungite devin uneori descurajante atât pentru clinicieni cât şi pentru medicii de laboratoare. Aceasta datorită şirului mare şi divers de boli infecţioase şi neinfecţioase care se pot manifesta cu FP sau numai FP (12, 41).

Cauze neinfecţioase

Acestea sunt dominate de **neoplazii** şi de **bolile vasculare de colagen**. În ce priveşte neoplaziile, sunt menţionate numeroase tipuri - în prezent tot mai corect diferenţiate datorită metodelor imagistice moderne - dar, cu specificarea că şi în acestea, febra este cel mai adesea explicată prin infecţii suprapuse (33, 38). Bolile de colagen sunt de o mare varietate, printre care: vasculite de hipersensibilizare, dermatomiozite, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă juvenilă şi boala Still a adultului, boli granulomatoase ca boala Crohn, artrita temporală, anevrismul aortic disecant ca în cazul relatat în 1988 de Smith şi Singer (30), apoi şi de alţii, şi lista continuă. Urmează multe alte boli, greu de încadrat în grupe, desemnate de Arnow şi Flaherty *miscellaneous* (5).

Diagnosticul FON este una din grelele probleme ale medicinii (12, 22, 31).

Cauze infecţioase

Şi în prezent, toate statisticile arată că infecţia rămâne cea mai frecventă cauză a FON (2, 4, 5, 16, 20, 23, 30, 37). Aceasta, cu toate progresele în obţinerea de noi preparate antimicrobiene, cu toată terapia „oarbă" pe baza a astfel de preparate şi, cu toate că, metode tot mai elaborate de diagnostic au restrâns frecvenţa febrelor prelungite de origine infecţioasă.

În această eră a antibioticelor, febrele prelungite infecţioase variază, în diferite statistici, de la 26% într-un studiu multicentric din Olanda (23), la 41,2% într-un studiu retrospectiv pe 914 cazuri în Spania (30), >46% în India (20) şi chiar 54% menţionat de Arnow şi Flaherty în Japonia, din 1994 (5).

Din toate febrele prelungite, 20-30% rămân fără diagnostic, rămân FON (24, 26, 30, 31, 38).

Luând în consideraţie, statistic, atât cauzele infecţioase cât şi neinfecţioase, pe primul loc ca frecvenţă se află cel mai adesea tuberculoza, urmată fie de neoplasme, fie de boli de colagen, sau de alte infecţii (24). Procentul altor infecţii prezintă însă unele caracteristici regionale. De exemplu, într-un district rural din Egipt, din 43 cazuri de FON, 69,7% au fost parazitoze (malarie, schisostomiază, toxoplasmoză, leishmanioză) şi doar 14% alte cauze (11). În India, pe primul loc sunt febrele enterice (2). În SUA, 13% infecţii cu *Pneumocystis carinii*, 10% cu CMV şi 7% cu *Histoplasma* (34).

De aceea, după Beeson „efortul agresiv pentru un diagnostic este justificat" (38), având în vedere că în cazul unei infecţii există posibilitatea unei terapii ţintite şi, reţinând că (după Hoeprich, 1972), o treime din bolnavii cu febră de origine necunoscută au sfârşit letal (40), iar din 612 episoade de bacteriemii cu gram-negativi, studiate de Kreger şi colab., 1980, la mai mult de un sfert, sediul procesului infecţios a rămas necunoscut şi peste două treimi au avut sfârşit letal (26).

Reiese că izolarea şi identificarea infectantului urmată de terapie ţintită nu echivalează întotdeauna cu rezolvarea febrei prelungite, care necesită uneori şi identificarea sursei, sediul infecţiei primare. După M.T. Parker, prezenţa unei bacterii (*Streptococcus milleri*) într-o hemocultură, la un pacient febril, trebuie urmată de o cercetare intensă pentru găsirea unui focar infecţios, într-un organ intern (38).

Febra prelungită de origine infecţioasă include deci două necunoscute, pe de o parte agentul infectant şi pe de alta sediul infecţiei primare.

*

Febrele prelungite de cauză infecţioasă sunt determinate cel mai adesea de bacterii urmate, la mare distanţă, de micete, de puţine virusuri şi protozoare.

În selectarea metodelor de diagnostic se are în vedere şi faptul că boli bine cunoscute clinic se pot manifesta uneori atipic, aberant, îmbrăcând evoluţii variate. Cu alte cuvinte, într-un caz de FON, un infectant obişnuit poate fi mult mai frecvent cauză, decât o etiologie foarte rară. De exemplu, Kawashima şi colab. relatează un caz de febră tifoidă, diagnosticat după o lună de tratament cu prednisolon, ca FON, până a ajuns la abcese hepatice (22)[*].

Îndelungata practică în diagnosticarea bolilor febrile a dus la identificarea principalilor generatori de febre prelungite infecţioase.

Bacterii

O caracteristică a microorganismelor mai frecvent responsabile de FP este că, cel mai adesea, sunt specii facultativ sau obligator intracelulare, iar din punct de vedere patogenetic, multe sunt producătoare de reacţii inflamatorii granulomatoase. De exemplu, granulomatoza hepatică este produsă de bacterii (începând cu *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterii atipice, *Brucella, Mycobacterium leprae, Francisella tularensis, Actinomyces*), de fungi (*Histoplasma, Coccidioides, Aspergillus, Candida*) şi de unele virusuri (ca *Cytomegalovirus*).

Bacterii facultativ intracelulare (specii care pot supravieţui şi se înmulţesc în fagocite, mai ales în macrofage, numite şi intrafagocitare). Dintre toate speciile responsabile de FP, pe primul loc se află *M. tuberculosis*, în procese de tuberculoză miliară şi extrapulmonară (16, 20, 35), mai rar sunt implicate micobacterii „atipice" şi chiar *M. leprae* în lepra tuberculoidă. Urmează ca frecvenţă de implicare multe specii:

Salmonella, inclusiv *S. typhi* (22) şi *Brucella*, ambele categorii putând da pirexii prelungite fără manifestări distincte de localizare (17, 30).

Listeria monocytogenes, când infecţia se poate însoţi de FP mai ales în listerioza gravidei.

Legionella pneumophilla poate produce FP în rarele localizări extrapulmonare secundare bacteriemiilor, ca în endocardite.

Neisseria meningitidis: FP este o componentă majoră în meningococcemia cronică. Coul şi Kardos prezintă un caz care a durat patru luni cu FP până la diagnostic (9).

F. tularensis, poate supravieţui îndelung intracelular, determinând uneori bacteriemii în absenţa semnelor de localizare (41); diagnostic diferenţial cu TBC (8).

Actinomyces israelii dă rareori diseminări hematogene însoţite de FP.

Nocardia asteroides poate mima tuberculoza pulmonară, cu FP.

Bacterii obligatoriu intracelulare (incapabile să supravieţuiască şi să se înmulţească în medii de cultură artificiale):

Chlamydia psittaci, agentul psitocozei; în afară de pneumonii, poate da manifestări sistemice, uneori cu FP.

Chlamydia trachomatis: manifestările limfogranulomatoase veneriene sunt însoţite de febră; rare endocardite (41).

Coxiella burnetii, agentul febrei Q evoluează cu febră ce depăşeşte trei săptămâni şi determină 2-3% din endocarditele cu hemoculturi negative. În 1989, au evoluat în Canada 89 de cazuri de febră Q, din care 52% s-au manifestat ca FON (40).

Bacterii cu înmulţire extracelulară includ:

Leptospira, serotipuri, altele decât *L. icterohaemoragiae*, pot da infecţii sistemice severe (sindromul Weil) care evoluează cu febră continuă (6, 28, 41).

Piogenii, bacterii a căror implicare în FP se datorează posibilităţii de a da bacteriemii urmate de cantonări în orice organ sau ţesut, generând procese piogene cu localizări obscure, adesea greu de depistat: abcese hepatice, pancreatice, perinefritice, apendicite cu perforaţii şi formare de abcese, o cauză comună a febrelor prelungite mai ales la vârstnici (11, 19, 27, 37).

---

[*] Mi-a rămas în memorie, profesoara cu febră tifoidă, de la "Pavilionul 3 sus" (spitalul Izolarea), internată timp de trei luni, cu febră (1945).

Ultima categorie include **bacterii accidental patogene şi infectanţi ai animalelor**. Sunt specii care contaminează frecvent omul dar infectează mai ales indivizi imunocompromişi, putând da infecţii trenante ; se tinde a fi socotite contaminante specii dintre cele mai neaşteptate. Un exemplu : diagnosticul etiologic al unei infecţii pulmonare dată de *Rhodococcus equi*, la o pacientă cu sarcoidoză sub tratament cu corticosteroizi, a fost pus după 22 de luni de febră episodică (18).

Micete

Microorganisme facultativ intracelulare pot genera micoze profunde, sistemice, infecţii în care simptomul dominant este FP, mai ales caracteristică în hepatita granulomatoasă. Cele mai frecvente micoze profunde sunt date de : *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* (29, 38, 41)

Mai rar invazive pot fi specii *Candida*, mai ales altele decât *Candida albicans*, care dau endocardite (7, 38, 36)[*]

Specii saprofite pot infecta organisme imunodeprimate, ca : *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Sporothrix schenkii*, *Geotrichum candidum* (38, 41).

Majoritatea micetelor contaminează prin inhalare de spori, urmate de infecţii pulmonare, ce se pot generaliza pe cale hematogenă, dând inflamaţii granulomatoase în orice ţesut, simulând tuberculoza (23). Unele specii au predilecţii pentru anumite ţesute, cum este *Cryptococcus neoformans* care afectează adesea sistemul nervos central. Pot infecta seroase : endocardite, pericardite, peritonite.

Virusuri

Virusurile, prin natura lor microorganisme obligator intracelulare, dau mai ales infecţii auto-limitate, fiind excluse din diagnosticul febrelor prelungite, cu unele excepţii, virusurile herpetice :

Epstein-Barr Virus, agentul mononucleozei infecţioase ce se poate însoţi de FP, mai ales în cazuri rare la adultul tânăr (3).

Cytomegalovirus (4, 10) şi

Herpes simplex, pot fi menţionate.

HIV (virusul imunodeficienţei dobândite) : la instalarea bolii SIDA, dintre semnele de alarmă face parte FP.

Protozoare

Unele protozoare trebuie de asemenea avute în vedere în diagnosticul diferenţial al febrelor prelungite. Pe primul loc se situează agenţii malariei(2) :

Plasmodium vivax, *ovale*, *malariae*, *falciparum*, specii cu două faze de dezvoltare, extra- şi intracelulară (în eritrocite), caracterizate prin producere de febre intermitente – neregulate, dar şi FP.

Toxoplasma gondii, microorganism cu multiplicare intracelulară. În toxoplasmoza simptomatică a adultului, cronică, cu limfadenopatie generalizată, febra este simptom major, de obicei sub 40°C. Diagnostic diferenţial cu mononucleoza infecţioasă (EBV) şi infecţia cu CMV.

Pneumocystis carinii, în afară de pneumonie, mai ales la pacienţi HIV-pozitiv, poate da însămânţări sistemice, cu FP (4, 20). Şi alte specii sunt citate :

Babesia microti (13) ;

Leishmania (14, 29, 32).

Entamoeba histolica poate invada curentul sanguin şi produce uneori abcese hepatice manifestate cu febră, sau numai febră (1, 41).

A. Wahab şi colab. studiază febra de origine necunoscută şi găsesc infecţii date şi de trematode (1) : *Fasciolla hepatica ; Echinococcus* (chist hidatic) ; *Schisostoma*.

(bibliografia – în numărul următor)

---

[*] În 1959, diagnosticam, prin patru hemoculturi pozitive, o endocardită determinată de *Candida guillermondii*, la o femeie de 52 de ani. Febra, uneori intermitentă, uneori precedată de frisoane, a durat până la deces, survenit la aproximativ opt luni de la debut (7).

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

RELAŢIA TERAPIE HORMONALĂ DE SUBSTITUŢIE - PROCESE PROLIFERATIVE GENITO-MAMARE

M. Pricop
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Obstetrică - Ginecologie

HORMONE REPLACEMENT TREATMENT AND GENITOMAMMARY PROLIFERATING PROCESSES RELATIONSHIP (Abstract) : The three possible relationship classes between the hormone replacement treatment (HRT) on one hand and, on the other hand, the ovarian, endometrial and breast malignacies (HRT versus breast cancer risk and HRT use in breast cancer treated patients) are revealed in this report. The final statement is that the HRT comprises more benefits than the concomitant carried risks. The HRT recommendation should be made on an individual basis only and the follow-up protocols strictly fulfilled. **Key words** : HORMONE REPLACEMENT TREATMENT, OVARIAN CANCER, ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, BREAST CANCER

Terapia hormonală de substituţie (THS) este un apelativ general folosit fără a se face totdeauna diferenţierea între estrogenoterapie (metodă unică) şi combinaţia estrogeni (E) – progesteron (P). Pentru a fi precişi vom utiliza denumirile terapie estrogenică de substituţie (TES) şi THS (E şi P).

Menopauza trebuie definită ca perioada ce urmează unei amenorei de 12 luni, observată la vârsta medie de 50 de ani.

În ţările dezvoltate sunt diagnosticate anual 1,5 milioane cancere. Aproximativ jumătate din aceste cancere sunt genito-mamare şi mai mult de 80% în postmenopauză.

Beneficiile THS în prevenirea unor procese degenerative sau tratarea unor simptome în postmenopauză sunt evidente (3, 7, 8, 18, 22, 23).

Femeile şi medicii generalişti sunt conservatori în folosirea şi prescrierea THS. Ginecologii sunt mult mai favorabili acestei terapii, comparativ cu alte categorii de medici.

Totuşi, selecţia indicaţiilor rămâne un deziderat important (15). În tratamentele de scurtă durată, intensitatea fenomenelor menopauzale este criteriul dominant. În cele de durată mare, criteriul este starea de sănătate generală.

THS ideală trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- tratarea simptomelor menopauzale ;
- reducerea incidenţei cardiopatiilor ;
- prevenirea osteoporozei ;
- evitarea inducerii tulburărilor metabolice ;
- evitarea inducerii hiperplaziilor epiteliale şi a sângerărilor (1).

Principala problemă privind THS este cea a efectelor induse de utilizarea pe termen lung. Preparatele comerciale sunt variate dar diferenţele, ca efecte, nu par a fi importante.

Cu toate acestea şi dat fiind faptul că metodele THS se schimbă este imposibil să se stabilească standarde privind indicarea acestei terapii în postmenopauză. De aici, necesitatea individualizării indicaţiilor şi a monitorizării tratamentelor (2).

Importanţa acestor aspecte este argumentată de conferinţa ce a avut loc în iunie 1999, la Institutul European de Oncologie din Milano, privind datele clinice sintetice rezultate din analizele THS.

Cele mai frecvente riscuri induse de utilizarea TES sunt grupate în două categorii :

- perturbări metabolice, patologie vasculară sau hepatită ;
- riscuri de tip oncologic : hiperplazii endometriale, cancer endometrial, ovarian, mamar.

Existenţa dictonului „TES este contraindicată în cazurile cu procese maligne ginecologice tratate" trebuie reconsiderată. Unul din cele mai controversate subiecte privind TES este reprezentat de cazurile cu tumori maligne mamare tratate în postmenopauză (18, 20, 26). Până în urmă cu puţin timp, istoricul de cancer mamar tratat reprezenta o contraindicaţie absolută a THS. Aceste cazuri, cât şi cele tratate pentru cancer endometrial, pot fi candidate pentru această terapie (1, 25, 28). Beneficiul potenţial este superior riscului recurenţelor.

Dispunem de informaţii reduse privind THS în cazurile cu alte forme de cancer ale tractului reproductiv în antecedente (col uterin, vulvă, vagin, ovar) dar indicarea acestei terapii poate fi o opţiune rezonabilă şi în aceste situaţii. Sunt necesare rezultatele trialurilor clinice pentru a putea formula răspunsuri definitive.

Extinderea utilizării THS este justificată, între altele, de creşterea numerică a populaţiei aflate în postmenopauză şi de faptul că tratarea modificărilor induse de menopauză a devenit o importantă problemă socio-economică încetând a fi doar o problemă medicală.

Populaţia ţintă care necesită administrarea de THS trebuie informată asupra efectelor hipoestrogeniei în sensul inducerii semnelor şi simptomelor menopauzei, a consecinţelor pe termen lung cât şi în privinţa contraindicaţiilor şi efectelor secundare ale acestei terapii.

Relaţia THS - procese proliferative genito-mamare, tema acestui raport, trebuie analizată prin prisma a două aspecte majore :

- riscul inducerii diverselor forme de cancer ;
- riscul reprezentat de utilizarea acestei terapii în cazurile tratate pentru aceste cancere.

Având în vedere cele relatate, vor fi prezentate, în ordine, relaţia THS - cancer ovarian, asocierea THS - proliferări endometriale, riscul cancerului mamar indus de THS şi consensul privind tratamentul deficitului estrogenic în cazurile cu tumori mamare maligne.

RELAŢIA THS - CANCER OVARIAN

Riscul cancerului ovarian pentru persoanele ce folosesc TES a fost evaluat în puţine studii, problema nefiind clarificată.

Conform unor opiniii, acest risc nu pare să crească (C.T. Fitzgerald cit. 23). Sunt studii care constată creşterea riscului (F. Parazzini şi A. Polychronopoulou cit. 23).

A fost testată relaţia cu tipul histologic, tumorile endometrioide (5) (N.S. Weiss cit. 23) şi cele cu celule clare (D.M. Purdie cit. 23) considerate a avea riscuri mai mari.

Concluzia generală este aceea că TES nu creşte riscul cancerului ovarian sau creşterea este nesemnificativă. Riscul ar putea, totuşi, creşte în cazul duratei mari de utilizare cât şi pentru anumite tipuri histologice.

Al doilea aspect al acestei relaţii este cel al utilizării terapiei substitutive în cazurile tratate pentru cancer ovarian.

După extirparea ovarelor poate fi observată instalarea sau exacerbarea simptomelor menopauzale, situaţie ce pune problema indicării TES.

Opinia majoritară este cea a utilizării acestei terapii, selectiv şi în cunoştinţa riscurilor şi beneficiilor. Indicaţiile cele mai frecvente sunt pentru cazurile simptomatice, cele având un risc mare de boală coronariană şi cele cu osteopenie progresivă sau osteoporoză. Este necesară prudenţă în cazurile cu forme endometrioide sau cu tumori borderline diferenţiate, care sunt mai sensibile la acţiunea estrogenilor.

Trebuie reţinut şi faptul că TES induce o scădere a titrurilor CA 125. TES nu pare să stimuleze boala reziduală şi nici să aibă efecte negative semnificative în privinţa supravieţuirii cazurilor tratate pentru cancer ovarian (2, 23). Cercetările făcute pe linii de celule de cancer ovarian constată că E nu stimulează creşterea celulară. Acest fapt pune problema continuării studiilor privind rolul acestor hormoni în carcinogeneza ovariană.

ASOCIEREA THS - PROLIFERĂRI ENDOMETRIALE

Evaluarea leziunilor precursoare cancerului endometrial este dificilă, printre altele şi pentru faptul că definiţiile histopatologice nu sunt unitare iar interpretările modificărilor preinvazive sunt variabile.

În privinţa corelaţiilor hormonale, cancerul endometrial reprezintă cel mai bine înţeles proces malign ginecologic (fig. 1).

Datele clinice şi epidemiologice susţin relaţia cauzală între TES de durată şi proliferările endometriale anormale în postmenopauză, relaţie considerată principal risc al acestei terapii (2, 3, 4, 10, 14, 16, 19, 22).

Cel mai frecvent, cancerul endometrial pare a avea precursori estrogen-dependenţi sau/şi istoric de stimulare estrogenică nebalansată. Riscul depinde de durata TES, doze şi tipul E utilizaţi şi se menţine şi după întreruperea tratamentului. TES indicată pentru corectarea simptomelor menopauzei (durata tratamentului până la 5 ani) creşte riscul de 3 ori. În terapia de mare durată (indicată pentru prevenirea osteoporozei şi cardiopatiilor) riscul este de 10 ori mai mare.

TES poate accelera progresia hiperplaziei simple spre hiperplazia complexă şi carcinom. Hiperplazia poate fi indusă în 6 până la 12% din cazurile tratate 12 luni şi în 10% până la 56% din cazurile tratate mai mult de 24 luni.

Atrofia endometrială postmenopauzală poate evolua spre carcinom sub TES în 2-3 ani şi fără TES în 10 ani sau mai mult.

Concluzia majoritară este că orice E administrat în doze şi durate mari induce, pe lângă beneficiile privind sistemele osos şi cardiovascular, riscul hiperstimulării endometriale (6, 15).

Întreruperea ciclică a tratamentului (o săptămână pe lună) nu evită riscul.

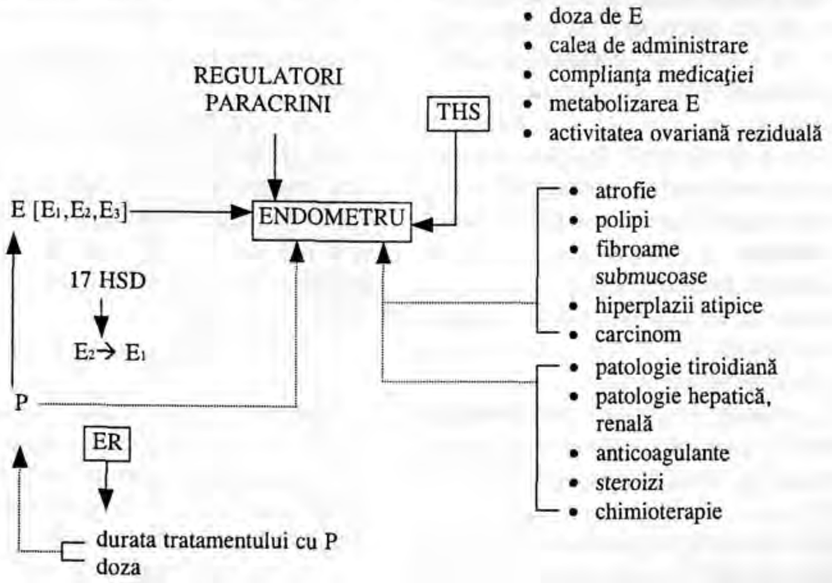


Fig. 1. Factori endogeni şi exogeni care influenţează endometrul

Fără a fi unitară, poate fi citată opinia conform căreia doza până la 0,625 mg E conjugaţi/zi nu creşte riscul proliferării endometriale (6).

TES trebuie să se facă sub controlul histologic anual (16). Stimularea estrogenică prelungită, în absenţa P, favorizează sângerarea cu punct de plecare endometrial.

În postmenopauză, sângerările vaginale pot fi cauzate de forme de patologie organică sau sistemică. Sângerarea vaginală este considerată cel mai negativ factor care poate influenţa decizia utilizării TES (24).

Sângerările neregulate constituie unul din cele mai importante motive de întrerupere a TES de lungă durată (6).

La persoanele ce utilizează TES, sângerările se observă cu incidenţe ce variază în limite largi (20%-90%). Aceste situaţii necesită diferite tipuri de intervenţii: sonografii, histeroscopii, biopsii de endometru (care trebuie făcute şi în cazurile ce nu sângerează dar beneficiază de TES de durată mare mergând până la histerectomii). Toate aceste eventualităţi nu sunt totdeauna acceptate de paciente.

În postemenopauză, 10% până la 20% din femeile cu metroragii au cancer endometrial. 75%-90% din cazurile cu adenocarcinom endometrial sângerează (1)(6).

Studiile pacientelor care au utilizat cel puţin 5 ani E nebalansaţi, în doze moderate, au observat creşterea riscului sângerărilor (10).

Aceste sângerări trebuie să pună în discuţie 3 elemente:

- securitatea endometrului;
- factorii şi căile implicate în procesul metroragiei;
- reactivitatea pacientelor.

S-a precizat că expunerea prelungită nebalansată a endometrului la acţiunea E se însoţeşte de riscul hiperplaziei şi al cancerului.

Sângerarea este în relaţie cu tipul estrogenic şi concentraţiile plasmatice (exemplu: E_3 are doar 20-30% din afinitatea E_2 la ER).

Importanţa acţiunii estrogenice este în raport cu concentraţia la nivelul celulei ţintă (24). În postmenopauză aceste concentraţii sunt determinate de:

- doza de E din regimul TES folosit;
- calea de administrare;
- complianţa medicaţiei;
- metabolismul estrogenic (fumat, obezitate, funcţie hepatică, interacţiuni farmacologice);
- activitatea ovariană reziduală.

Activitatea ovariană reziduală poate contribui la creşterea concentraţiilor plasmatice. Nu există concluzii relevante privind importanţa căii de administrare.

Tutunul are efecte antiestrogenice. Unele medicamente (barbiturice, antibiotice) pot interacţiona în metabolizarea estrogenilor şi favoriza sângerarea.

E (endogeni şi exogeni) induc proliferarea endometrului şi formarea ER şi PR la nivelul celulelor endometriale. Acţiunile P:

- inhibarea creşterii celulare;
- inducerea diferenţierii glandulare şi secreţiei;
- inhibarea formării ER şi PR;
- stimularea conversiei locale a E_2 în E_1.

Numeroase studii conchid asupra avantajului asocierii PS privind scăderea frecvenţei hiperplaziilor (1, 2, 3, 5, 12, 13, 16, 22, 28). Datele privind efectele asocierii PS sau P sunt, însă, limitate şi contradictorii. Cancerul endometrial poate apărea şi în cazurile tratate cu regimuri combinate. Iniţial, asocierea P a fost făcută în scopul reproducerii modificărilor de tip secretor. Ulterior, s-a mizat pe alte acţiuni:

- scăderea ER la nivelul celulelor epiteliale;
- blocarea ciclului celular şi mitozelor la nivelul epiteliilor bine diferenţiate.

Dozele necesare pentru realizarea acestor efecte sunt mai mici decât cele necesare pentru inducerea modificărilor secretorii (6).

Regimul combinat secvenţial (E continuu + 12-14 zile P în fiecare ciclu lunar) induce

sângerări la sfârşitul fazei combinate (85%-95%). Regimul combinat continuu (E şi P zilnic) se complică prin apariţia metroragiilor neprevăzute. După circa 6 luni de tratament frecvenţa acestor metroragii începe să scadă. Durata minimă a administrării PS este 12-14 zile (10 zile constituie un interval insuficient pentru a preveni hiperplazia). Doza de PS capabilă să realizeze blocarea sintezelor trebuie testată în raport cu indicele mitotic. Vor fi utilizate cele mai mici doze eficiente pentru a nu favoriza efectele adverse metabolice.

Nu există un tratament standardizat pentru realizarea unui control al glandelor şi stromei endometriale. În practică, trebuie realizată o adaptare individuală. Există o relaţie între doza E şi sângerare atât în regimurile combinate secvenţiale cât şi în cele combinate continui. Cu cât doza este mai mare cu atât frecvenţa metroragiilor este mai mare.

Cancerul endometrial asociat TES are un prognostic bun. Pacientele ce folosesc terapia de substituţie de lungă durată sunt controlate periodic, element favorabil detectării precoce a leziunilor. Alte elemente favorabile prognosticului: diferenţiere bună, invazie miometrială redusă, mortalitate scăzută (6).

RELAŢIA CANCER MAMAR - THS

Prin frecvenţa sa, cancerul mamar este cea mai angoasantă afecţiune şi faptul că s-a pus problema riscului reprezentat de folosirea TES explică de ce multe femei refuză acest tratament. Această relaţie trebuie să fie prezentată din două perspective:

- TES ca factor de risc pentru cancerul mamar;
- indicarea TES femeilor tratate pentru această afecţiune.

E pot avea un rol în promovarea proliferării tumorale şi în influenţarea unor oncogene, factori de creştere şi altor agenţi implicaţi în ciclul celular normal. Aceste efecte par a fi incriminate şi în creşterea celulelor canceroase mamare. În privinţa riscului de a face boala pot fi citate 3 opinii:

- TES creşte acest risc;
- presupunând o supraveghere medicală mai bună decât a persoanelor ce nu utilizează această terapie, TES ar favoriza decelarea precoce a neoplaziilor;
- TES nu creşte riscul cancerului mamar (16).

Deşi există controverse privind relaţia în discuţie, în general, se consideră că TES, utilizată sub control, conferă avantaje mult mai importante decât presupusele riscuri. La un caz de cancer mamar, presupus a fi în relaţie cu TES de lungă durată, sunt prezente 6 morţi prin cauze cardiovasculare.

Clasificarea relaţiei TES/cancer mamar impune necesitatea studiilor clinice pe loturi mari de cazuri. Meta-analizele publicate nu oferă concluzii unitare.

În unele studii epidemiologice s-a ajuns la concluzia că TES creşte riscul cancerului mamar în postmenopauză, riscul fiind în relaţie cu durata tratamentului şi dozele administrate (28). Numeroşi cercetători consideră că, deocamdată, nu se poate exclude efectul E asupra creşterii discrete a cancerului mamar (25). Rezultatele mai multor studii scot în evidenţă faptul că terapia menopauzei cu E conjugaţi în doze de 0,625 mg/zi (sau mai mici) nu ar creşte riscul (20).

Terapia combinată (E şi P) are efecte comparabile cu cele ale monoterapiei estrogenice. Influenţa P sau PS este interpretată diferit: efect protector sau risc. Rolul PS, considerat benefic, trebuie interpretat cu circumspecţie pentru că s-a pus problema acţiunii lor mitogene asupra epiteliilor mamare. Pot fi citate opinii care pun la îndoială efectul benefic al asocierii P (4)(28).

Interacţiunea E şi PS în relaţia privind probabilitatea cancerului mamar este complexă. Administrarea continuă de E_2 şi P reduce proliferarea culturilor de celule mamare şi a celulelor mamare canceroase. PS induc apoptoză în celulele canceroase mamare şi influenţează proteinele ce rglează apoptoza. Aceste substanţe pot, de asemenea, diminua

ER şi concentraţiile E locali, mamari, prin inhibarea aromatazelor şi sulfatazelor locale şi prin creşterea enzimelor ce metabolizează E. Pentru ca aceste efecte să fie realizate, administrarea PS trebuie să fie continuă (25).

TES nu pare a induce efecte adverse asupra prognosticului cancerului mamar. Mai mult, se consideră că acest prognostic este mai bun decât în cazurile care n-au folosit această terapie şi pentru că diagnosticul este pus în stadii mai puţin avansate iar supravegherea este mai atentă. În cazurile ce utilizează TES caracteristicile histologice ale tumorilor sunt mai puţin agresive iar supravieţuirile sunt favorizate (11).

Concluzia generală, bazată pe datele ştiinţifice existente, deşi neunitară, nu susţine o relaţie cauză/efect între TES şi riscul cancerului mamar. TES, aplicată femeilor tratate pentru cancer mamar, este un aspect abordat cu atenţie pentru că:

- in vitro, E stimulează creşterea celulelor mamare normale şi maligne;
- riscul recurenţelor poate fi prezent şi prin doze mici de E;
- unii factori de risc pentru cancerul mamar au ca numitor comun expunerea prelungită la E endogeni (pubertatea precoce, menopauza tardivă, prima naştere după 35 de ani, obezitate etc).

Aceste afirmaţii nu sunt acceptate unanim. Informaţiile care să susţină creşterea riscului recurenţelor sau o reducere a supravieţuirilor după TES sunt insuficiente (18). Riscul teoretic al inducerii creşterii tumorale sau al activării bolii, esenţă a teoriei „fuel on the fire" nu este acceptat de toţi practicienii. Beneficiul TES este recunoscut şi contribuie la ameliorarea calităţii vieţii şi supravieţuirilor femeilor aflate în menopauză. Pacientele trebuie informate încât să poată emite propriile opinii în legătură cu această formă de tratament. TES trebuie indicată cu circumspecţie, eventual la cerere, ca terapie a simptomelor menopauzei, în special cazurilor cu istoric familial de boli cardiace şi osteoporoză (3)(18)(27).

Tratamentul cu TAM este indicat cazurilor ER pozitive (pre- şi postmenopauză) cât şi cazurilor ER negative. Acest medicament îşi exercită efectele antitumorale în prezenţa E endo- sau exogeni. TES poate fi folosită concomitent cu tratamentul cu TAM (7, 8).

Se poartă discuţii în privinţa utilizării combinaţiei TAM/TES în cazurile cu tumori ER pozitive. În aceste cazuri, se consideră că TES poate corecta simptomele menopauzale fără a creşte riscul recurenţelor. Există categorii de cazuri pentru care TES are beneficii mai mari decât riscurile: tumori de volum redus, fără invazie ganglionară, diferenţiate, care primesc tratament cu TAM şi care, în general, au durate mari de supravieţuire. Se ştie că asupra unor ţesuturi (os, vase, endometru) TAM induce efecte E - like. S-au făcut cercetări în direcţia descoperirii unor substanţe care să prevină osteoporoza, bolile cardiace, cancerele mamar şi uterin. Raloxifen poate preveni osteoporoza şi bolile cardiace fără a creşte riscul cancerelor dar şi fără efect asupra simptomelor menopauzei.

Modulatorii selectivi ai ER reprezintă o alternativă a tratamentelor de lungă durată pentru femeile ce supravieţuiesc cancerului mamar. Atunci când E sunt utilizaţi în cazurile cu tumori maligne mamare pentru corectarea anomaliilor menopauzei, dozele vor fi minime, controlul riguros, în condiţiile în care pacientele cunosc riscurile şi beneficiile acestei terapii.

BIBLIOGRAFIE

1. Bengtsson C., Aspects of hormone replacement therapy in the postmenopause, *Maturitas*, 1989, 11, 35- 41.
2. Birkhäuser M.H., Rozenbaum H., European Consensus development conference on menopause, Editions ESKA, 1996.

3. Bluming A.Z., Hormone Replacement Therapy: Benefits and Risks for the General Postmenopausal Female Population and for Women with a History of Previously Treated Breast Cancer, *Semin Oncol*, 1993, 20, 662-674.
4. Boyle P., Maisonneuve P., Autier P., Update in cancer control in women, *Int J Gynec Obstet*, 2000, 70, 263-363.
5. Bremond A., Traitement hormonal de la menopause et cancers, *Gynécologie*, 1990, 41, 4, 266 - 271.
6. De Lignieres B., Moyer D.L., Influence of Sex Hormones on Hyperplasia/Carcinoma Risks, in *Treatment of the postmenopausal Woman. Basic and Clinical Aspects*, Lobo A.R. eds., Ed. Raven Press, New York, 1994.
7. DiSaia P.H., Hormone Replacement Therapy in patients with Breast Cancer. A Reappraisal, *Cancer*, 1993, 718, 1490-1500.
8. DiSaia P.H., Grosen E.A., Kurosaki T., Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: A cohort study, *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174, 1494-1498.
9. Drapier-Faure E., Reflexions sur le traitement hormonal de la menopause en 1990, *Gynécologie*, 1990, 41, 4, 273-278.
10. Ettinger B., Golditch I.M., Friedman G., Gynecologic consequences of long term, unopposed estrogen replacement therapy, *Maturitas*, 1988, 10, 271-282.
11. Fentiman I.S., Future prospects for the prevention and cure of breast cancer, *Eur J Cancer*, 2000, 36, 1085-1088.
12. Figueroa-Casas P.R., Schlaen I., Sequential use of conjugated estrogens and medroxiprogesterone in the climacteric syndrome: Clinical and histological findings, *Maturitas*, 1988, 9, 309-313.
13. Gambrell R.D., Progestagens and Postmenopausal Women, *The Female Patient*, 1992, 17, 33-52.
14. Grady D., Gebretsadik T., Kerlikovske K., Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis, *Obstet Gynecol*, 1995 85: 304-313.
15. Hemminki E., Sihvo S., A review of postmenopausal hormone therapy recommendations: potential for selection bias, *Obstet Gynecol*, 1993, 82, 1021-1028.
16. Henry R.A., *Hormone Replacement Therapy and the Menopause*, 3rd edition, Schering AG, 2000.
17. Hovik P., Sundbak H.P., Gaasemyr M., Comparison of continous and sequential oestrogen - progestogen treatment in women with climacteric symptoms, *Maturitas*, 1989, 11, 75-82.
18. Hurd W.W., Menopause, in: *Novak's Gynecology* 12th edition, Berek J.S., Adashy E.Y., Hillard P.A. eds., Ed. Williams & Wilkins, 1996.
19. Pricop M., Pricop Z.F., *Glanda mamară*, Ed. Ankarom, 1995.
20. Pricop M., Beneficii şi risc în terapia endocrină a cancerului mamar în menopauză, Prima Conferinţă Naţională de Menopauză din România, 126, Bucureşti, mai 1997.
21. Pricop M., *Oncologie ginecologică clinică*, Ed. Polirom, Iaşi, 2000.
22. Sesston D.R., Kelly A.C., Jewelewicz R., Current concepts in estrogen replacement therapy in menopause, *Fertil Steril*, 1993, 59, 277-284.
23. Sittisomwong T., Suneja A., Kudelka A.P., Estrogen replacement therapy and ovarian cancer, *Eur J Gynaecol Oncol XXI*, 2000, 4, 348-354.
24. Van De Weijer P.H.M., Barensten R., Kenemans P., Hormone replacement therapy and vaginal bleeding issue, *Gynecol Endocrinol*, 1998, 12 (Suppl), 9-15.
25. Verheul H.A.M., Coelingh-Bennink H.J.T., Kenemans P., Effects of estrogens and hormone replacement therapy on breast cancer risk and on efficacy of breast cancer therapues, *Maturitas*, 2000, 1-17.
26. Weinstein L., Hormonal Therapy in the Patient with Surgical Menopause, *Obstet Gynecol*, 1990, 75, 475-505.
27. xxx, Estrogen replacement therapy in women with previously treated breast cancer, *Int J Gynecol Obstet*, 1994, 45, 184-188.
28. xxx, Clinical Synthesis Conference. Hormone replacement therapy, *Int J Gynec Obstet*, 2000, 70, 305-311.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

CONSIDERENTE MORFO-FUNCŢIONALE VELO-FARINGIENE

M.D. Scutariu, Corina Ciupilan
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa” Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Anatomie şi Fiziologie

VELO-PHARYNGEAL COMPLEX. MORPHO-FUNCTIONAL DATA (Abstract): Beside deglutition and middle ear ventilation, the velo-pharyngeal complex developed in humans to allow the generation of articulated speech. Philogenetically, the most intrinsic part of the complex - constrictor and levator muscles of the pharynx - occurred in the primitive mammals, and levators veli palatini in eutherian animals; the extrinsic muscles - the remaining soft palate muscles, occurred later on. The lower position of larynx in humans as compared to animals resulted in the greatest opening of a posterior angle formed by two of the intrinsic muscles of the soft palate favoring both phonation and speech, as well as breathing and deglutition. Ontogenetically, these muscles developed from some branchial arches in close relation with the nerves of these arches, from which their innervation arouse. Functionally, during the second phase of deglutition there is a simultaneous contraction of the velo-pharyngeal complex muscles preventing the communication with the oral cavity, nasopharynx and larynx. The upper insertion of three of the five veli palatini muscles to the cartilages of auditory tube determines, during their contraction, concomitant deglutition and ventilation of middle year.

Key words: VELO-PHARINGEAL SPHINCTER, MONOTREMES, EUTHERIAN ANIMALS, DEGLUTITION, SPEECH, VENTILATION, MIDDLE EAR.

Complexul, sau sfincterul velo-faringian, structură musculo-membranoasă a căilor aero-digestive superioare, caracteristică mamiferelor, îndeplineşte la om valenţe superioare ce include limbajul articulat (vorbitul şi cântatul). În afara acestei funcţii specifice omului, acest complex mai are rol dominant în deglutiţie (şi supt), precum şi în ventilarea urechii medii (Fig. 1).

Componenta musculară prezintă particularităţi deosebite. Perechile de muşchi constrictori (superiori, mijlocii şi inferiori) şi ridicători ai faringelui (palatofaringian şi stilofaringian) fiind consideraţi intrinseci, apar primii pe scara filogenetică, încă la monotreme, având şi origine comună - din cel de al 3-lea arc branhial, de aceea şi inervaţia lor provine din nervii cranieni ai acestui arc - glosofaringian şi pneumogastric. Tot muşchi intrinsec este şi peristafilinul intern (ridicătorul vălului palatin), dar care apare mai târziu pe scara filogenetică, la eutheriene, probabil legat de funcţia evoluată de ridicare a vălului palatin; de fapt de la eutheriene se poate vorbi cu adevărat de constituirea ansamblului velo-faringian. Dealtfel şi inervaţia acestui ultim muşchi este dată tot de nervii arcului 3 branhial.

Ceilalţi muşchi perechi ai complexului sunt extrinseci. Muşchiul tensor al vălului palatin (peristafilin extern) aparţine muşchilor masticatori, cu originea în primul arc branhial, iar inervaţia este dată de nervul trigemen al acestui arc. Muşchiul palatoglos aparţine muşchilor limbii, având originea comună cu aceştia, din somitele cervicale

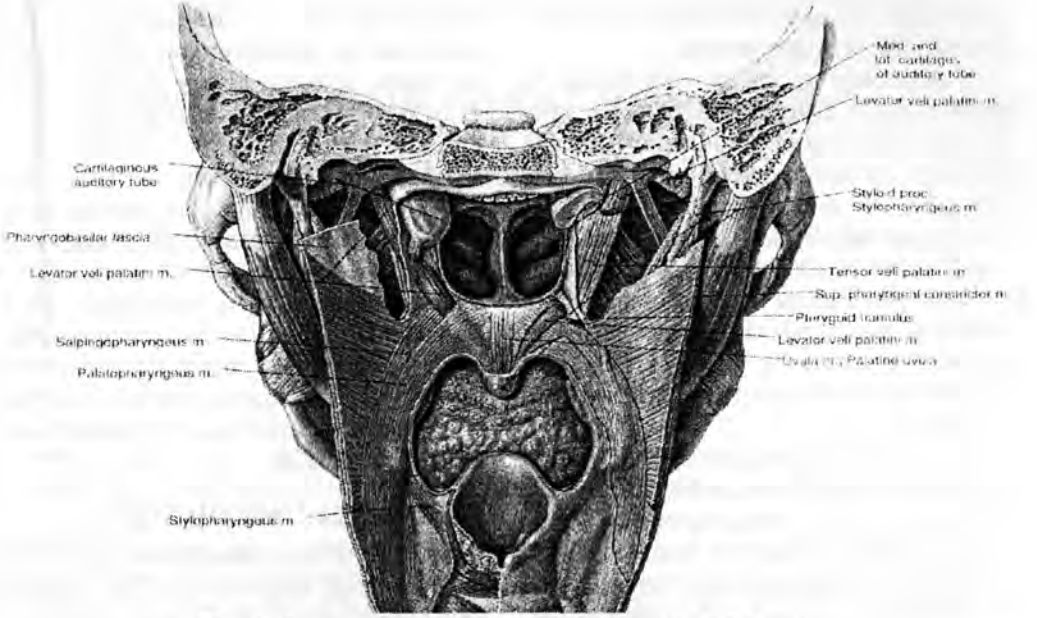


Fig. 1. Structura complexului velo-faringian (după Sobotta)

7-9, iar inervaţia dată de nervul hipoglos. Muşchiul azygosul luetei ar proveni din arcul 4 branhial, iar inervaţia dată de nervii acestui arc - pneumogastric şi spinal.

Particularităţi morfo-funcţionale deosebite caracterizează îndeosebi perechile de muşchi peristafilini interni şi faringostafilini, care au inserţie comună velară, iar cealaltă inserţie pentru fiecare muşchi are o direcţie aproape opusă şi anume: primul în sus şi puţin postero-lateral spre baza craniului şi cartilajul tubei auditive, iar al doilea descinde ca un arc îndreptat în jos şi posterior, înconjurând ca un sfincter faringele, sau luând inserţie pe cartilajul tiroid. De remarcat în plus că muşchiul faringostafilin pe lângă inserţia superioară velară mai prezintă şi două fascicule de inserţie mai sus situate - unul pe marginea inferioară a cartilajului tubar şi alta pe cârligul aripei interne a apofizei pterigoide.

De asemenea, aceşti doi ultimi muşchi, formează între ei de fiecare parte un unghi deschis posterior, care la omul adult are valoarea cea mai mare - de cca 85° (faţă de alte mamifere la care deschiderea este mai mică), ceea ce favorizează pe lângă o mai bună aeraţie şi fonaţia şi limbajul. Aceasta se datoreşte şi poziţiei foarte joase a laringelui la om, ceea ce nu permite sincronizarea respiraţiei cu deglutiţia, ca la mamifere şi primatele non umane.

DEGLUTIŢIA

Sfincterul velo-faringian participă în timpul II-faringian al deglutiţiei, când, odată cu împingerea bolului alimentar în faringe de către unii muşchi ai limbii şi milohioidieni, se ridică faringele odată cu laringele, prin contracţia muşchilor stilofaringieni, palatofaringieni şi constrictori mijlocii şi inferiori ai faringelui. În acelaşi timp se contractă şi muşchii tensori ai vălului palatin, folosind cârligul aripei interne pterigoidiene ca un hipomochlion, determinând întinderea vălului, care astfel opune rezistenţă suficientă bolului alimentar. Totodată se închide şi istmul buco-faringian prin contracţia ambilor muşchi palatogloşi (din pilierii anteriori ai vălului palatin), ca nişte arcuri care apropiindu-se intermitent, la fiecare împingere a bolului spre faringe, îl şi fragmentează.

Concomitent se ridică vălul palatin şi prin contracţia muşchilor ridicători ai vălului, care întâlnind postero-lateral inelul lui Passavant (proiecţia anterioară a mucoasei faringiene în urma contracţiei muşchilor constrictori superiori ai faringelui) închide istmul nazofaringian, prin aceasta împiedicându-se pătrunderea alimentelor spre nazofaringe şi fose nazale. La această închidere participă şi contracţia reflexă a muşchilor palatofaringieni (din pilierii posteriori ai vălului palatin).

Tot în timpul II al deglutiţiei, în acelaşi timp cu fenomenele descrise anterior, se închide şi orificiul laringian odată cu ridicarea laringelui şi faringelui. În acest moment laringele este proiectat şi puţin înainte, fiind tras de hioid în urma contracţiei unor muşchi ai limbii. Astfel epiglota întâlneşte baza limbii care o coboară, obstruând aditusul laringian. De remarcat că şi glota se închide la fiecare deglutiţie, aceasta fiind o închidere de precauţie. De asemenea, coborârea epiglotei ar fi produsă şi de contracţia reflexă a doi muşchi mici perechi ai laringelui - tiroepiglotici şi ariepiglotici.

VORBIREA ARTICULATĂ

Producerea sunetelor nearticulate are loc la nivelul laringelui (organul fonaţiei), normal în timpul expirului. Fiecare sunet este eventual amplificat sau modificat voluntar în etajele superioare aero-digestive - cavităţile faringiană şi bucală, mai ales prin mişcările mandibulare şi ale limbii, realizându-se vocea articulată. În aceste cavităţi, dar şi în fosele nazale cu cavităţile lor pneumatice anexe (sinusurile şi celulele etmoidale), care îndeplinesc funcţii de camere de rezonanţă, se realizează timbrul vocii, caracteristic fiecărui individ în parte. Vălul palatin întins îndeosebi prin contracţia muşchilor peristafilini externi, joacă un foarte mare rol în vorbire şi în cântec, acţionând ca o veritabilă membrană de rezonanţă.

VENTILAŢIA URECHII MEDII

Când suntem într-o situaţie obişnuită, cele două tube auditive sunt închise. Dar la fiecare deglutiţie ele se deschid. Aceste deschideri sunt produse îndeosebi de contracţiile sinergice ale perechilor de muşchi peristafilini interni şi externi, cel extern fiind principalul, datorită inserţiei acestora şi pe feţele cartilajului tubei auditive în partea superioară. Prin deschiderea tubei auditive aerul exterior, deci şi cel din nazofaringe, ajunge în urechea medie (casa timpanului), unde la nivelul feţei interne a membranei timpanului egalizează presiunea cu cea de pe faţa externă a acesteia, astfel perceperea auditivă putându-se produce normal.

BIBLIOGRAFIE

1. Frasin Gh. et al., *Anatomia capului şi a gâtului*, Lito IMF, Iaşi, 1977, 341-359, 417-420.
2. Guerrier Y. et al., *Pathologie fonctionnelle du voile du palais et sa réhabilitation*, Ed. Arnette., Paris, 1978, 238-257.
3. Lieberman P., Primate vocalization and human linguistic ability, *J Accoustic Soc Am*, 1968, 44, 1574-1584.
4. Negus V.E., *The comparative anatomy and physiology of the larynx*, Ed. W.M. Heineman, London, 1949.
5. Papilian V., *Anatomia omului*, vol.II, Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1979, 28-32.
6. Scheye Th. et al., Anatomie comparée de l'ensemble vélo-pharyngé chez les primates humains et non humains (deuxieme partie), *Bulletin de l'Association des Anatomistes*, 1987, 71, 25-30.
7. Sobotta B., *Atlas of Human Anatomy*, vol.I, Ed. J.Staubesand, Munich, 1990, 169-185.
8. Vergote Th., A propos de quelques cas d'anatomie comparée de l'ensemble vélo-pharyngé chez les mammiferes - en dehors des primates (premiere partie), *Bulletin de l'Association des Anatomistes*, 1987, 71, 19-24.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

DIFERENŢIERI STRUCTURALE ŞI FUNCŢIONALE ALE CARTILAGIULUI DE TIP ELASTIC DIN PERETELE CONDUCTULUI AUDITIV EXTERN

Carmen Lăcrămioara Zamfir*, Anca Indrei, Lavinia Carja*, Cezara Răileanu***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina de Histologie
Facultatea de Medicină Stomatologică
**Disciplina de Anatomie şi Embriologie

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DIFFERENTIATION OF THE ELASTIC CARTILAGE FROM THE HUMAN EXTERNAL AUDITORY MEATUS (Abstract): The elastic cartilage from the auricle and external auditory conduct present a supporting function and reveals some particular structural features. Chondrogenesis covers a verz large area of changes which finally turn to a more stable structure, able to give similar reactions „in vitro". It seems that this particular proliferation of chondrocztes makes them suitable for the human elastic cartilage engineering, developed under the control of some growing factors, such as transforming growth factor beta (TGF-β) and fibroblast growth factor (FGF). **Key words**: GROWING FACTORS, EXTERNAL AUDITORY CONDUCT, ELASTIC CARTILAGE, CARTILAGE ENGINEERING

Conductul auditiv extern beneficiază, în structura peretelui său, de suportul oferit de un cartilagiu elastic. Celulele sale specifice, condrocitele, străbat o succesiune de etape distincte proliferative, ce pot fi reproduse în laborator sub forma culturilor celulare „in vitro". Realizarea acestor culturi de celule cartilaginoase sugerează posibilitatea utilizării lor în reconstrucţia segmentelor auditive, pe fondul unor leziuni traumatice sau degenerative (1, 2, 13).

Condrocitele care populează cartilagiul elastic uman se pare că se pretează mult mai bine decât condrocitele plevate din fragmente de cartilagiu hialin la realizarea unui implant viabil de cartilagiu (5, 16). În conductul auditiv extern condrocitele sunt relativ ovoidale, iar intracitoplasmatic se află dispersate în număr mare organite celulare comune de tip complex Golgi, numeroase mitocondrii ce înconjoară cisternele reticulului endoplasmic rugos, precum şi o populaţie heterogenă veziculară, cu un diametru ce oscilează între 30-80 nm (3). De la periferia condrocitelor pornesc o serie de prelungiri citoplasmatice, cele mai multe fiind lungi şi descriind un traiect sinuos în jurul condrocitelor vecine, deşi pe parcurs se pot intersecta cu fibrele elastice interpuse în calea lor (6). Nucleul celulelor din cartilagiul elastic este fuziform, aproape aplatizat, de cele mai multe ori fiind împins la periferia condrocitului, datorită prezenţei în cantităţi foarte mari a incluziilor lipidice şi depozitelor de glicogen (fig. 1).

Dacă la periferia cartilagiului incluziile lipidice din citoplasmă sunt relativ reduse numeric, alternând cu rare granule de glicogen, în pătura profundă cartilaginoasă asemănarea condrocitelor cu celulele adipoase este evidentă: conturul lor, anterior uşor alungit, se rotunjeşte accentuat, devenind aproape globulos, iar citoplasma se încarcă uneori cu o singură, dar voluminoasă, picătură lipidică.

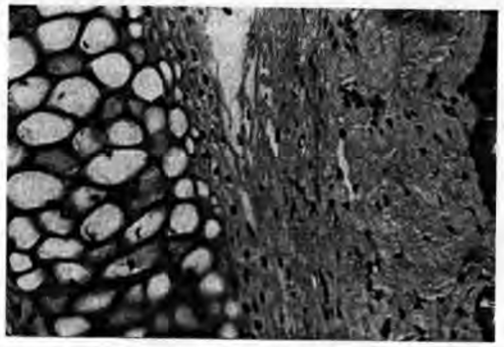


Fig. 1. Cartilagiu elastic în care proemină condrocite voluminoase cu nucleu periferic (colorație HE x10)

Condrocitele sunt ancorate în spații gazdă lacunare cu ajutorul fibrilelor elastice desprinse din matricea cartilaginoasă, orientate paralel cu suprafața benzii de cartilagiu elastic și relativ tangențial față de circumferințele lacunare (fig. 2). Se creează astfel o rețea elastică tridimensională a cărei suplețe se pare că ar facilita contactul nemijlocit cu condrocitele, în special la nivelul prelungirilor lor citoplasmatice (7). Interrelația directă, nemijlocită, a tramei elastice cu condrocitele permite, în anumite condiții, modularea principalelor lor funcții celulare (14, 15). În mediile de cultură, condrocitele lipsite de susținerea elastică fibrilară se implică extrem de lent în procesele de proliferare celulară, spre deosebire de situațiile în care ambele componente sunt dezvoltate, când proliferarea condrocitelor evoluează mult mai amplu și rapid (11).

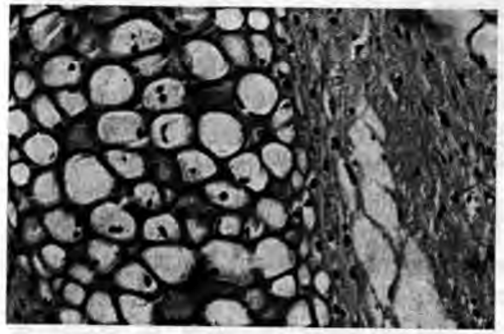


Fig. 2. Condrocite globuloase dispersate de trama elastică de susținere (colorație HE x40)

Transplantul unor condrocite izolate ar putea fi o posibilitate prin care să se asigure doar reconstrucția unor fragmente reduse de cartilagiu alterat.

Interacțiunile foarte laborioase care se stabilesc între factorii locali și cei sistemici ce guvernează desfășurarea proceselor locale metabolice pot fi elucidate dacă se recurge la investigarea efectelor de tip paracrin sau autocrin exercitate de factori de creștere asupra cartilagiului elastic (12). Efectele lor biologice se pot aprecia prin determinarea gradului de proliferare condrocitară, precum și prin intensitatea sintezei de proteoglicani (9, 10).

Din marea clasă a factorilor de creștere se pot distinge compuși peptidici reprezentați de FGF (fibroblast growth factor), TGF-β (transforming growth factor beta) și IlGF (insulin-like growth factor) care acționează cu predilecție la nivelul cartilagiului elastic. Dezvoltarea și procesele metabolice derulate la nivelul cartilagiului elastic implică participarea tridimensională, în proporții variabile, a factorilor de creștere mai sus menționați:

- ei realizează inițial diferențierea cartilagiului din mezenchimul primitiv (4, 8)
- coordonează procesele care vor conduce în final la maturizarea și respectiv diferențierea condrocitelor
- nu în ultimul rând sunt direct implicați în procesele de reconstrucție și, în anumite situații, de alterare a cartilagiului elastic.

TGF-β este prezent în țesutul conjunctiv (fig. 3) din structurile periotice extrem de precoce, fiind necesar nu doar pentru inducție mezodermică la embrion ci și pentru inițierea condrogenezei. Același factor de creștere s-a dovedit a fi și un potențial mitogen pentru condrocite.

Un răspuns condrogenic evident apare și în urma acțiunii FGF, al cărui inductor inițial este țesutul epitelial periotic (fig. 4). Potențialul său de acțiune este ușor mai crescut decât cel al TGF-β; stimulează în principal proliferările de condrocite și mult mai puțin sinteza matricii extracelulare. De aici rezultă și implicarea FGF în tehnici de obținere „in vitro" a cartilagiului elastic, întrucât facilitează, pornind de la un mic fragment donor, obținerea unui volum cartilaginos substanțial într-un interval de timp relativ scurt și cu proprietăți apropiate de cele ale cartilagiului elastic inițial.

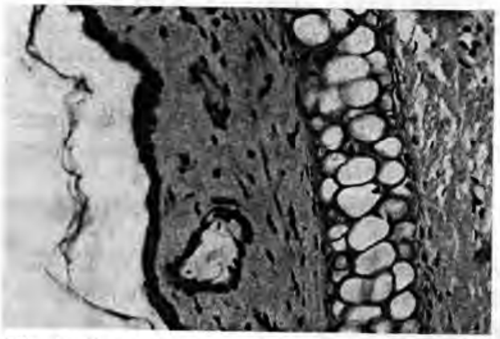


Fig. 3. Țesutul conjunctiv pericartilaginos este inductor al TGF-β (colorație HE x20)

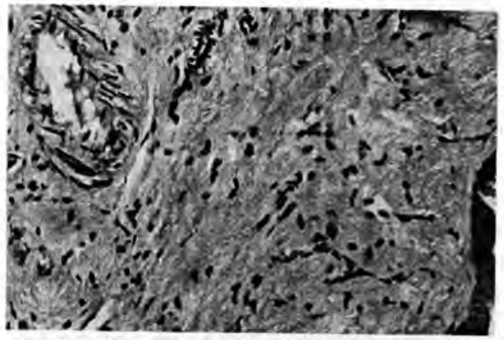


Fig. 4. Țesut epitelial inductor al FGF (colorație HE x20)

Spre deosebire de cartilagiul hialin, care nu răspunde la acțiunea TGF-β și FGF, cartilagiul elastic prezintă un răspuns condrogenic extrem de complex, cu precădere în urma acțiunii simultane a celor 2 factori de creștere.

În structura cartilagiului elastic substanța fundamentală relativ omogenă prezintă în spațiile dintre fibrele și fibrilele elastice un compus amorf de tip proteoglicani, a cărui producere este stimulată în special de către TGF-β.

Adăugarea în culturi celulare a factorului de creștere epidermic (EGF) nu stimulează procesele proliferative din cartilagiu. În schimb, există interacțiuni de amploare variabilă între TGF-β și factorul de creștere insulin-like 1 (IlGF1). S-a observat că efectele TGF-β și FGF cresc semnificativ în urma administrării unor doze de IlGF1.

Răspunsul condrocitelor la acțiunea combinată a acestor trei factori de creștere „in vivo" se manifestă pe tot parcursul dezvoltării cartilagiului elastic, pentru ca odată atinsă maturitatea sa structurală și funcțională să se înregistreze o reducere accentuată atât a replicării condrocitare cât și în sinteza intracelulară de ADN.

Pe lângă factorii de creștere menționați există se pare o paletă mult mai vastă de factori care interferă și interacționează pentru a desăvârși construcția edificiului cartilaginos elastic, însă structura și implicarea lor rămâne în prezent imcomplet elucidată.

BIBLIOGRAFIE

1. Arevalo-Silva C.A., Cao Y., Weng Y., Vacanti M., Rodriguez A., Factor-beta on porcine Chondrocytes and Tissue-Engineered Autologous Elastic Cartilage, *Tissue Eng*, 2001, 7, 1, 81-88.
2. Bairati A., Comazzi M., Gioria M., A comparative study of perichondral tissue in mammalian cartilages, *Tissue Cell*, 1996, 28, 4, 455-468.
3. Bradamante Z., Svajger A., Pre-elastic (oxytalan) fibers in the developing elastic cartilage of the external ear of the rat, *J Anat*, 1997, 123, 3, 735-743.
4. Beijia J., Effect of groth factors on cell proliferation and matrix synthesis in cultured human chondrocytes, *Laryngorhinootology*, 1995, 74, 7, 444-449.
5. Cox R.W., Peacock M.A., The fine structure of developing elastic cartilage, *J Anat*, 1997, 123, 2, 283-296.

6. Geyer G., Teus K., Electron microscopic study of the fibrillar components in the extracellular space of elastic cartilage, *Anat Anz*, 1971, 128, 5, 491-496.
7. Gillard G.C., Wusteman F.S., Acid glycosaminoglycans of elastic cartilage, *Biochem J*, 1970, 118, 22, 28-49.
8. Grannerus M., Engstrom W., Growth factors and apoptosis, *Cell Prolif*, 1996, 6, 309-314.
9. Hill D.J., Logan A., Peptide growth factors and their interactions during chondrogenesis, *Prog Growth Factor Res*, 1992, 4, 1, 45-68.
10. Inani H., Kato Y., Iwamoto M., Hiraki Y., Sakuda M., Suzuki F., Stimulation of cartilage-matrix proteoglycan synthesis by morphologically transformed chondrocytes grown in the presence of fibroblast growing factor and transforming growing factor, *J Cell Physiol*, 1989, 138, 2, 329-337.
11. Mallinger R., Bock P., Differentiation of extracellular matrix in the cellular cartilage („Zellknorpel") of the mouse pinna, *Anat Embriol*, 1985, 172, 1, 69-74.
12. O'Keye R.Y., Crabb J.D., Puzas J.E., Rosier R.N., Effects of transforming growth factor beta1 and fibroblast growth factor on DNA synthesis in growth plate chondrocytes are inhanced by insulin-like growth factor 1, *J Orthop Res*, 1994, 12, 3, 209-230.
13. Saadeh P.B., Brent B., Mehrara B.J., Steinbrech D.S., Human cartilage engineering : chondroczte extraction, proliferation and characterization for construct development, *Ann Plast Surg*, 1999, 42, 5, 509-513.
14. Sanzane C.F., Reith E.J., The development of the elastic cartilage of the mouse pinna, *Ann J Anat*, 1976, 146, 1, 31-71.
15. Temler J.W., Davis W.E., The cartilage of the external ear, *Ear Nose Throat J*, 1986, 65, 11, 535-544.
16. Welsch U., Riedelsheimer B., Histophysiological observations on the external auditory meatus, middle and inner ear of the weddel seal, *J Morphol*, 1997, 234, 25-36.

NOUTATE

ALIMENTAŢIA LA SÂN - O SURSĂ IMPORTANTĂ DE INFECŢIE CU CMV LA PREMATURI

Mai multe studii au arătat că alimentaţia la sân reprezintă o sursă importantă de infecţie cu virus citomegalic (CMV) pentru sugarii născuţi la termen, iar recent, autori germani au extins studiul şi pentru prematuri. Într-un studiu publicat în ediţia din 17 februarie a *The Lancet*, dr. Hamprecht şi colegii, de la Spitalul Universitar din Tubingen, au urmărit datele epidemiologice ale infecţiei cu CMV printr-un screening pe 151 de mame şi cei 176 prematuri în ceea ce priveşte virusul. Aproape toate mamele îşi alimentau natural copiii. Dintre mamele care ofereau alimentaţie naturală copiilor, 76 au fost seropozitive pentru CMV şi 69 au fost seronegative. În timp ce mamele seronegative nu au avut CMV în lapte, 96% din mamele seronegative au avut CMV reactivat în lapte. Studiul precizează că 37% din mamele cu CMV în lapte au transmis virusul sugarilor. Apariţia precoce a DNA viral în zer şi a virusului infectant în zer, au reprezentat un risc important pentru transmiterea infecţiei. Perioada medie de incubaţie la nou-născuţi a fost de 46 zile. Aproape jumătate din cei 33 de infectaţi au fost asimptomatici, dar 4 au avut simptome sepsis-like. Cercetătorii conchid că laptele de mamă ca şi sursă de infecţie postnatală cu CMV a fost subestimată şi poate fi asociată cu infecţie simptomatică. Deoarece alimentaţia la sân are o multitudine de avantaje, iar în ţările dezvoltate numărul prematurilor este în continuă creştere, Dr. Hamprecht şi echipa sa precizează că se lucrează la punerea la punct a unui procedeu blând de inactivare a virusului din laptele matern seropozitiv pentru a preveni transmiterea infecţiei la prematurii foarte mici. (Hamprecht K., et al, Breast-feeding an important source of CMV infection in preterm infants, *Lancet*, 2001, 357, 513-518).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

GASTRIC CARDITIS: AN UPDATE

G. Malgarinous
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi
IInd Medical Clinic Gastroenterology

GASTRIC CARDITIS: AN UPDATE (Abstract): Gastric carditis means the presence of significant amount of chronic or acute inflammatory cells in the most proximal region of the stomach occupying a small zone immediately distally to gastroesophageal junction. The cause of carditis remains obscure, some authors belives to be a consequence of Gastroesophageal Reflux Disease, others to *H. pylori* infection. It is a continuos debate on the role of gastric carditis in the development of adenocarcinoma at the gastroesophageal junction. **Key words**: CARDITIS, GASTRIC CANCER, GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, H. PYLORI

INTRODUCTION. DEFINITION

The incidence of adenocarcinoma at the gastroesophageal junction (GEJ) has been dramatically increasing over the last 25 years, while the incidence of gastric carcinoma has been decreasing (1). The cause of these junctional cancers is unknown, and the relationship between short-term Barrett's esophagus, gastroesophageal reflux disease (GERD), and the risk of developing dysplasia or carcinoma is still controversial.

There is a lack of universally accepted anatomic landmarks that delimit the distal esophagus and gastric cardia; however, the gastric cardia has been defined as the most proximal region of the stomach occupying a small zone immediately distal to the GEJ (11). The squamocolumnar junction (SCJ) or Z-line is the visible line formed by the juxtaposition of pale squamous epithelium and red columnar mucosa. The GEJ is the imaginary line at which the esophagus ends and the stomach begins anatomically; the gastric cardia starts at the GEJ, but there are no anatomic structures that mark the distal extent of the cardia. Under normal condition, the GEJ coincides with SCJ (Z-line).

The question is that why cardia, a minuscule and ill-defined segment of the proximal compartment of the stomach, should behave differently from its more distal areas?

Normally, the mucosa of the cardia is composed of packed mucus-secreting glands, and the lamina propria is devoid of any significant inflammation. Carditis means the presence of significant amount of chronic or acute inflammatory cells, predominantly lymphocytes and plasma cells, spreading apart the mucus-secreting glands of the cardia. The term „carditis" was named after its proximity to the heart, and this condition has long been ignored by gastroenterologists and pathologists. The term was introduced by Riddle in 1996 (12) to connote „inflammation of the gastric cardia"; however, as mucosa of the cardia is almost affected in patients with *Helicobacter pylori (H. pylori)* infection as the mucosa elsewhere in the stomach (7) some authors do not see the need for a special term „carditis", as there is no need that inflammation of the pylori should be called „pyloritis"!

CAUSES OF THE GASTRIC CARDITIS

The cause of the gastric carditis remains obscure. Some authors believe that carditis is consequence of GERD (10), whereas others are convinced that this inflammatory process is a part of a pangastritis related to

H. pylori infection (7). Thus, Goldblum et al (8) found „carditis" in 23 patients with GERD, of which only one was not infected with *H. pylori*, and El-Serag et al (6) found no case of „carditis" unassociated with *H. pilory* infection. On the other hand, other studies (2, 14) have shown that patients with GERD have a high prevalence of cardia inflammation even in the absence of a *H. pylori* infection.

INTESTINAL METAPLASIA AND CARDITIS

The intestinal metaplasia at the GEJ may belong to the esophagus (as in short-segment Barrett's esophagus) or the gastric cardia, and these two locations may represent two distinct disease entities. The cause of intestinal metaplasia limited to gastric cardia is unclear.

The usual stimulus for metaplasia is chronic inflammation of cardial epithelium (carditis) is GERD (3, 10). Thus, Öberg et al (10) found carditis in 96% in biopsy specimens taken from the GEJ in 246 patients with symptoms of foregut disease, and intestinal metaplasia was present only in patients with carditis. Morales et al (9) found a significant association between *H.pylori* infection and intestinal metaplasia of the cardia. Csendes et al (3) found carditis in almost half of patients with GERD however, other studies have found no association between carditis and GERD (2, 8). Goldblum et al (8) found that intestinal metaplasia in the cardia is a manifestation of pangastritis caused by *H. pylori* infection and is most likely distinct from Barrett's esophagus. Chen et al (2) found a strong correlation between the severity of intestinal metaplasia at the GEJ and the frequency of *H. pylori* infection. El-Serag et al (6) have shown that intestinal metaplasia of gastric cardia is different from Barrett's esophagus and is closely associated with signs of gastritis in other parts of the stomach, although GERD does not seem to be a risk factor. Dunlop et al (5) were also unable to relate gastric carditis to GERD, and have found an association with H. pylori infection. Spechler et al. (13) found no association between H. pylori infection and intestinal metaplasia of the GEJ.

ADENOCARCINOMA AND CARDITIS

Epidemiologic studies clearly indicate a continuing rise in the prevalence of the GEJ carcinoma (4). The reasons for the increasing incidence of the carcinoma of the cardia are unclear at the present time. It is supposed that this type of cancer may arise from foci of intestinal metaplasia that develop either in the distal esophagus or in the gastric cardia.

It is extremely difficult to determine whether an adenocarcinoma at the GEJ arose from columnar epithelium located in the proximal stomach or in the distal esophagus. The role of gastric carditis in the development of adenocarcinoma at the GEJ is not clear.

CONCLUSIONS

Carditis is a frequent finding in biopsy specimens taken from the gastroesophageal junction. At present time it is not possible to associate intestinal metaplasia of the gastric cardia with any clear-cut etiology ; it is only partly associated with GERD, in majority of cases being related to gastritis in other parts of the stomach. The role of gastric carditis in the development of adenocarcinoma at the GEJ has not been established.

REFERENCES

1. Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W. et al., Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia, *JAMA*, 1991, 265, 1287-1289.
2. Chen Y.Y., Antonioli D.A., Spechler S.J., Zeroogian J.M., Goyal R.K., Wang H.H., Gastroesophageal reflux disease versus Helicobacter Pylori infection as the cause of gastric carditis, *Mod Pathol*, 1998, 11, 950-956.

3. Csendes A., Smok G., Burdiles P., Sagastume H., Rojas J., Puente G., Quezada F., Korn O., „Carditis" : an objective histological marker for pathologic gastroesophageal reflux disease, *Dis Esophagus*, 1998, 11, 101-105.
4. Devesa S.S., Blot W.J., Fraumeni J.F.jr., Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States, *Cancer*, 1998, 15, 83, 2049-2053.
5. Dunlop S.P., Sherwood A.J., Wilkinson S.P., Gastric carditis : a manifestation of gastro-oesophageal reflux or Helicobacter gastritis ? *Gut*, 1998, A16.
6. El-Serag H.B., Sonnenberg A., Jamal M.M. et al., Characteristics of intestinal metaplasia in the gastric cardia, *Am J Gastroenterol*, 1999, 94, 622-627.
7. Genta R.M., Huberman R.M., Graham D.Y., The gastric cardia in Helicobacter pylori infection, *Hum Pathol*, 1994, 25, 915-919.
8. Goldblum J.R., Vicari J.J., Falk G.W., Rice T.W., Rice T.W., Peek R.M., Easley K., Richter J.E., Inflammation and intestinal metaplasia of the gastric cardia : the role of gastroesophageal reflux and H. Pylori infection, *Gastroenterol*, 1998, 114, 633-639.
9. Morales T.G., Sampliner R.E., Bhattacharyya A., Intestinal metaplasia of the gastric cardia, *Am J Gastroenterol*, 1997, 92, 414-418.
10. Öberg S., Peters J.H., DeMeester T.R., Chandrasoma P., Hagen J.A., Ireland A.P., Ritter M.P., Mason R.J., Crookes P., Bremner C.G., Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease, *Ann Surg*, 1997, 226, 522-532.
11. Redel C.A., Zwiener R.J., Anatomy and anomalies of the stomach and duodenum, in : *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*, Feldman F., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H. eds., 6th ed., Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998, 557-571.
12. Riddell R.H., The biopsy diagnosis of gastroesophageal reflux disease, „carditis", and Barrett's esophagus, and sequelae of therapy, *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(suppl 1), S31-50.
13. Spechler S.J., Wang H.H., Chen Y.Y., Zeroogian J.M., Antonioli D.A., Goyal R.K., Inflammation of the gastric cardia and H. Pylori infection are not risk factors for intestinal metaplasia at the esophagogastric junction, *Gastroenterol*, 1997, 112, A297.
14. Voutilainen M., Farkkila M., Juhola M. et al., Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction : prevalence and associations. The Central Finland Endoscopy Study Group, *Am J Gastroenterol*, 1999, 94, 913-918.

NOUTATE

EFECTUL ADMINISTRĂRII UNEI SINGURE DOZE DE ESTROGEN ORAL ASUPRA FUNCŢIEI DIASTOLICE A VENTRICULULUI STÂNG LA PACIENTELE CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ POSTMENOPAUZALĂ

Evaluarea efectelor acute ale administrării unei singure doze de estrogeni asupra funcţiei diastolice a ventriculului stâng (VS) s-a realizat cu ajutorul unui studiu prospectiv, dublu-orb, controlat cu placebo. Studiul s-a efectuat asupra a 30 de paciente la menopauză, cu HTA şi disfuncţie diastolică a VS, la care s-a administrat 0,625 mg estrogen p.o. Funcţia diastolică a VS a fost măsurată prin ecocardiografia Doppler, înainte şi la 3 ore de la administrarea estrogenului. Rezultatele arată că estrogenii nu au avut nici un efect asupra frecvenţei cardiace şi nici asupra TA, în schimb a îmbunătăţit semnificativ umplerera diastolică a VS în lotul cu HTA. (Fak A.S., Erenus M., Tezcan H., Caymaz O., Oktay S., Oktay A., *Fertility & Sterility*, 2000, 73(1), 66-71.)

I.D. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

SCREENING-UL PENTRU CANCERUL ESOFAGIAN - TENDINŢE ŞI POSIBILITĂŢI ACTUALE

Alina Pleşa, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

SCREENING FOR ESOPHAGEAL CANCER - PRESENT, TENDENCY AND POSSIBILITIES (Abstract): It is unanimous accepted that early cancers are potentially curable while advanced stages are fatal. Total population screening is imperiously necessary in areas in which one neoplasm has endemic character. Controversies occur in sporadic cases, being disputed two major problems: *selection criteria* and the *cost - benefit ratio*. Although the esophageal cancer has a reduced incidence comparatively to other neoplasm, is one of the most difficult malignancies to cure and reliable palliation of the disease remain elusive; it also has the highest mortality rate, ahead of pancreatic carcinoma. That is why; its early diagnosis and treatments remain the only real possibilities to obtain the cure. Today the physician has the ungrateful mission to maintain the equilibrium between his wish to prevent or to heal with any price and the cold, inflexible reality of financial funds for the medical care systems. It is certified the benefit of early diagnosis, but despite the unprecedented development of science and technology, still exist sick people. The unforgiving spectrum of cancer continue to threaten any human being and the sustaining of screening malignancies programs will need resources difficult to sustain by the community economies. For all that, the contemporary medical world have not found an answer to the question: „It is really cheaper to treat or to prevent the esophageal cancer?" **Key words**: ESOPHAGEAL CANCER, SCREENING, ENDOSCOPY, COST.

INTRODUCERE

Este unanim acceptat faptul că neoplasmele incipiente sunt potenţial curabile, pe când cele avansate sunt mortale. Screening-ul populaţional total este imperios necesar în regiunile în care o anumită neoplazie are caracter endemic. Controversele apar însă în cazurile sporadice, fiind în dezbatere două probleme majore: *criteriile de selecţie* şi *raportul cost-beneficiu*.

Deşi cancerul esofagian are o incidenţă redusă comparativ cu alte neoplazii, acesta merită o atenţie aparte deoarece este cel mai dificil de tratat şi cu rata cea mai mare de mortalitate, privinţe în care este secondat doar de neoplasmul pancreatic (1, 2). De aceea, depistarea şi tratarea sa în stadiul precoce sunt singurele posibilităţi reale de a obţine vindecarea bolnavului.

CONSIDERAŢII MORFOPATOLOGICE

Prima definiţie a cancerului esofagian precoce datează din 1976 şi aparţine autorilor japonezi (3) care-l considerau ca fiind tumora ce nu depăşeşte submucoasa şi nu prezintă metastaze. Au urmat numeroase studii ce au demonstrat diferenţa semnificativă între rata de supravieţuire la 5 ani după tratament a pacienţilor cu tumori ce nu interesau lamina propria (T_{is} şi T_{1a} UICC-TNM) şi cei care prezentau invazia submucoasei chiar dacă nu o depăşeau (T_{1b}) (Fig. 1). Tumora localizată strict la mucoasă are o supravieţuire postterapeutică la 5 ani de peste 95% (3, 5, 6) spre deosebire de invazia submucoasei care din cauza metastazării ganglionare rapide determină scăderea acestui indicator la 76% (4, 7).

Actualmente, prin cancer esofagian precoce se înţeleg doar tumorile în stadiul T_{is} şi T_{1a}, invazia submucoasei fiind considerată deja stadiu avansat (4).

Criteriul principal de selecţie pentru supravegherea în timp a unui subiect, este prezenţa leziunilor cu risc crescut de transformare malignă sau aşa-numitele *stări precanceroase*.

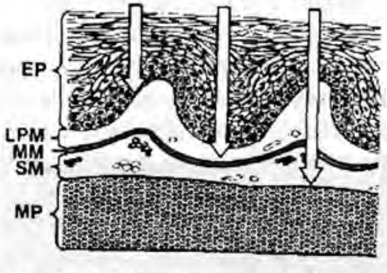


Fig. 1. Gradul invaziei tumorale intramurale conform UICC-TNM (adaptat după (4)
EP - epiteliul; LPM - lamina propria mucosa; MM - muscularis mucosa; SM - submucoasa; MP - muscularis propria

În urma unor ample studii necroptice şi experimentale (23, 24, 25) modificările histopatologice esofagiene sunt clasificate astfel:

1. Esofag normal: un singur strat de celule bazale situat între epiteliu şi submucoasă, de formă ovalară şi cu nuclei rotunzi; un strat cornos ce ocupă 1/3 până la 1/2 din grosimea epiteliului; muscularis mucosae subţire; lamina propria conţine cel mult câteva celule inflamatorii mononucleare.
2. Esofagita cronică cu trei grade: uşoară, moderată şi severă;
3. Hiperplazia epitelială - uşoară, moderată, severă - cu epiteliul îngroşat din cauza creşterii numărului de celule;
4. Papilomatoza - proliferarea papilelor subepiteliale ce determină o suprafaţă neregulată;
5. Ulceraţia
6. Metaplazia intestinală (esofagul Barrett) - prezenţa la nivelul esofagului distal a epiteliului glandular cilindric de tip intestinal;
7. Displazia:
    - a) uşoară - stratul de celule bazale îngroşat, ocupând 1/3 din grosimea totală a epiteliului, cu nuclei pleiomorfici; mitoze nucleare vizibile în celulele parabazale;
    - b) moderată - atipii celulare marcate, cu nuclei hipercromatici şi polimorfi; grade diferite de maturare a epiteliului;
    - c) severă - alterările displazice interesează toată grosimea epiteliului format doar din celule anormale; nucleii sunt complet dezorganizaţi cu atipii importante;
8. Adenocarcinomul;
9. Carcinomul epidermoid.

Pe baza acestor aspecte s-au propus *şase grupe histologice de risc* (25):

I. - esofag normal / esofagită cronică uşoară / hiperplazie uşoară sau moderată;
II. - hiperplazie severă / esofagită cronică moderată sau severă / papilomatoză / ulceraţie;
III. - esofagul Barrett;
IV. - displazie uşoară;
V. - displazie moderată sau severă;
VI. - adenocarcinom sau carcinom epidermoid.

Subiecţii depistaţi şi încadraţi în grupele III, IV şi V se includ în programele de supraveghere periodică. Screening-ul se încheie pentru cei din grupa VI care vor fi luaţi în primire pentru tratament în serviciile chirurgicale şi oncologice.

Importanţa diagnosticului histologic o regăsim în rezultatele a două screening-uri populaţionale totale efectuate în zone endemice din China (10, 16) (Tabel I).

Existenţa leziunilor displazice constituie încă un indicator de bază pentru aprecierea riscului de dezvoltare a neoplaziei, dar estimările asupra timpului scurs între primul diagnostic şi apariţia cancerului, precum şi strategia de urmărire diferă destul de mult în datele din literatură. În completarea rezultatelor examenului microscopic s-au imaginat

TABELUL I

Modificările citologice şi riscul de cancer esofagian

LEZIUNEA	RISCUL*	OBSERVAŢII
HIPERPLAZIE	1,17-1,25	
DISPLAZIE UŞOARĂ	1,53-2,20	
DISPLAZIE MODERATĂ	1,89-4,22	Risc mare de apariţie a cancerului esofagian în următorii 3,5 ani
DISPLAZIE SEVERĂ (stare precanceroasă)	5,77-5,96	

* Riscul de apariţie a cancerului esofagian la un subiect sănătos se consideră ca fiind 1

noi tehnici ce au permis evidenţierea unor markeri biologici ai carcinomului esofagian, dar care nu au intrat în practica curentă din cauza costurilor mari. Probele prelevate se prelucrează în vederea examinării prin flow-citometrie (aneuploidia) (18) şi imunohistochimie (antigenul Ki-67 - indicator al proliferării celulare (20), PCNA - antigenul nuclear proliferativ (21), modificările genelor p53, p21 (22) etc.).

MIJLOACE DE SCREENING

Obţinerea probelor de ţesut esofagian de la numărul mare de subiecţi selectaţi la debutul programului de screening, necesită utilizarea unor mijloace care să răspundă unor cerinţe importante: simplitate, fiabilitate, cost minim, toleranţă bună şi cât mai puţine rezultate fals-pozitive sau fals-negative. Din păcate nu există încă o metodă infailibilă care să întrunească toate aceste condiţii, în prezent fiind folosite etapizat şi cu indicaţii precise trei tehnici:

1. *Detectarea hemoragiilor oculte esofagiene şi gastrice*

Se foloseşte un detector de formă ovoidală, de 8x6x6 mm ataşat la un fir de 80 cm. Dispozitivul poate fi uşor înghiţit şi poziţionat la diferite niveluri ale esofagului timp de 3' fiind apoi retras şi examinat. Ultimul palier al explorării este stomacul. Materialul din care este realizat detectorul are proprietatea de a-şi schimba culoarea la contactul cu sângele. Este suficientă o cantitate de 0,05 ml sânge pentru a determina un rezultat pozitiv (++ sau +++). Interpretarea testului se face pe baza unui cod de culori. Rezultatul pozitiv care se menţine la repetarea explorării impune trimiterea pacientului la eşalonul superior în vederea endoscopiei. S-a raportat o rată de depistare a cancerului esofagian şi gastric de 0,26%, iar 70% din aceste tumori erau în stadiul precoce (8, 9). Această metodă are două avantaje majore: nu impune o specializare aparte şi este foarte ieftină (0,04$).

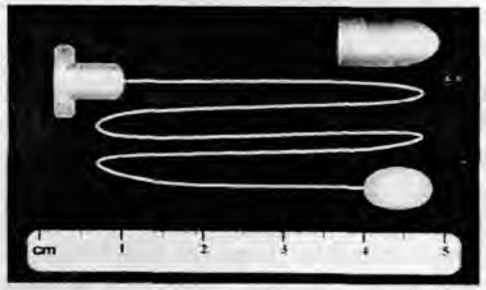


Fig. 2. Detector pentru hemoragiile oculte eso-gastrice Occult Blood Bead Detector (OBBD) (adaptat după (4))

2. *Citologia exfoliativă*

Principiul metodei constă în introducerea în stomac a unui dispozitiv expandabil care prin retragere colectează celulele exfoliate ce sunt apoi analizate.

Sunt disponibile trei tipuri de dispozitive: balonaşul (Fig. 3A), buretele simplu şi buretele comprimat de o capsulă ce se dizolvă ulterior în stomac (Fig. 3B) (5,10, 11, 12). Dintre acestea, cel mai bine suportat este buretele încapsulat dar, fiind cel mai complex este şi cel mai scump, ceea ce îi limitează aplicabilitatea în cazul unor loturi numeroase (12).

După Singh (13), citologia exfoliativă a stabilit diagnosticul la 87,5% din pacienţii confirmaţi cu cancer esofagian; asocierea lavajului a crescut specificitatea la 90%. Acurateţea diagnostică atinge 100% dacă se adaugă endoscopia.

Nu se poate desprinde o părere unanimă în privinţa rezultatelor după folosirea unui anumit dispozitiv din cele prezentate, însă explorarea îşi probează eficienţa după intervale lungi de timp în care pacienţii sunt urmăriţi periodic(4, 11, 14, 15).

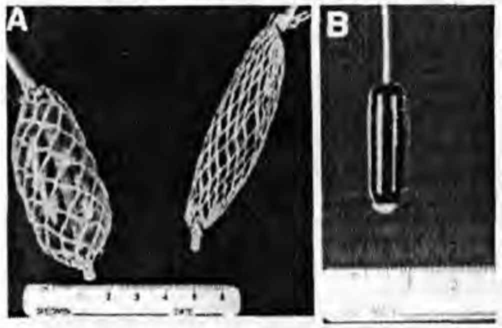


Fig. 3. Dispozitive pentru citologia exfoliativă (adaptat după (4))

3. *Endoscopia cu biopsie* este metoda de elecţie pentru depistarea cancerului esofagian precoce având însă un singur mare dezavantaj: costul ridicat, ceea ce conduce la numeroase controverse legate de relaţia cost-beneficiu în cadrul programelor de screening. Indicaţia pentru această investigaţie poate fi:

a) Endoscopia ca prim gest explorator la:
   - pacienţi cunoscuţi deja cu afecţiuni ce implică un risc crescut de neoplasm esofagian: cancer la nivelul segmentelor aero-digestive superioare (cavitate bucală, faringe, laringe) (26, 27), tilosisul (28), esofagul Barrett (29, 30, 31), achalazia cardiei (32);
   - pacienţii simptomatici - deşi cancerul esofagian precoce este cel mai adesea asimptomatic, trebuie căutate cu atenţie mici semne ce l-ar putea sugera (33): disfagie uşoară, odinofagie, senzaţie de corp străin, disconfort sau durere retrosternală, senzaţie de arsură epigastrică.

b) Endoscopia indicată pe baza prezenţei hemoragiilor oculte sau a rezultatelor citologiei exfoliative.

Rezultatele sunt mult îmbunătăţite dacă după lavajul esofagului, mucoasa se colorează cu o soluţie iodată (Lugol), principiul fiind similar cu cel al testului Schiller pentru depistarea cancerului de col uterin: iodul este fixat de glicogenul prezent în celulele normale, în timp ce ţesuturile inflamatorii cronice, displazice sau neoplazice sunt afixatoare. Se prelevează câte 2-3 biopsii din zonele afixatoare şi 2-3 probe din zona adiacentă până la 2 cm (17, 34). Dacă soluţia Lugol a fost fixată pe toată suprafaţa, unii autori recomandă prelevarea de principiu a unor probe din 1/3 medie a esofagului (17).

Intervalul la care trebuie repetată endoscopia diferă foarte mult în funcţie de tipul leziunilor depistate, resursele materiale şi disponibilitatea pacienţilor raportul cost-beneficiu fiind deseori în centrul dezbaterilor.

SELECŢIA PACIENŢILOR

Pentru demararea unui screening populaţional este necesară o masivă mobilizare de resurse umane şi materiale. Selecţia se face ţinând cont de incidenţa bolii în populaţia generală şi factorii de risc pentru fiecare subiect în parte, în funcţie de care se stabileşte ce metodă va fi folosită la început. Ulterior se stabilesc indicaţiile privitoare la cei care rămân în cadrul programului: următoarea explorare şi frecvenţa urmăririi. Pe lângă multitudinea de variabile ce intră în discuţie, există o singură realitate: resursele financiare alocate ce vor condiţiona în mare măsură strategia şi durata programului.

CONCLUZII

La ora actuală, medicul practician are ingrata misiune de a menţine echilibrul între dorinţa sa de prevenire sau vindecare cu orice preţ a bolii şi realitatea rece şi inflexibilă a fondurilor care alimentează financiar sistemele de asistenţă medicală. Este indubitabil beneficiul cert al surprinderii bolii în stadiul incipient dar, în pofida dezvoltării fără precedent a ştiinţei şi tehnologiei, încă există oameni bolnavi. Flagelul necruţător al cancerului ameninţă în continuare orice fiinţă umană, iar susţinerea campaniilor de depistare timpurie a neoplaziilor necesită resurse greu suportabile de către economiile comunitare. Totuşi, lumea medicală contemporană nu a găsit încă un răspuns la întrebarea: „este oare mai ieftin de tratat sau de prevenit neoplasmul de esofag?"

BIBLIOGRAFIE

1. Boyce H.W., Esophageal cancer, *Cancer Control - JMCC*, 1988, 5(3s), 37-41.
2. Chen L.Q., Hu C.Y., Early detection of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on therapy: an overview, *Dis Esophagus*, 1999; 12(3), 61-67.
3. Dawsey S.M., Yu Y., Esophageal cytology and subsequent risk of esophageal cancer. A prospective follow-up study from Linxian, China, *Acta Cytol*, 1997, 38, 183-192.
4. Freitag C.P.F., Barros S.G.S., Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in Southern Brazil, *Dis Esophagus*, 1999, 12, 191-195.
5. Japanese Society for Esophageal Diseases, Guidelines for the clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus, *Jpn J Surg*, 1976; 6, 69-78.
6. Kruel C.D.P., Prolla J.C., A new cytopathological classification of esophageal carcinoma precursor lesions. Experimental model in mice, in *Recent advances in diseases of the esophagus*, Perrachia A., Rosati R., Bonavina L., Fumagalli U., Bona S., Chella B. eds., Ed. Monduzzi Editore, Bologna, 1996, 127-131.
7. Kuwahara M., Hirai T., p53, p21 (Waf 1/Cip 1) and cyclin D1 protein expression and prognosis in esophageal cancer, *Dis Esophagus*, 1999, 12(2), 116-119.
8. Liu J., Wang Q., Superficial carcinomas of the esophagus and gastric cardia. A clinicopathological analysis of 141 cases, *Chin Med J*, 1995, 108, 754-759.
9. Liu S.F., Shen Q., Esophageal balloon cytology and subsequent risk of esophageal and gastric-cardia cancer in high-risk Chinese population, *Int J Cancer*, 1994, 57, 775-780.
10. Loviscek L.F., Cenoz M.C., Early cancer in achalasia, *Dis Esophagus*, 1998, 11(4), 239-247.
11. Melo L.L., Kruel C.D.P., Influence of surgically induced gastric and gastroduodenal reflux on esophageal carcinogenesis - experimental model in Wistar female rats, *Dis Esophagus*, 1999, 12(2), 106-115.
12. Murakami S., Hashimoto T., The utility of endoscopic screening for patients with esophageal or head and neck cancer, *Dis Esophagus*, 1999, 12, 186-190.
13. Nabeya K., Nakata Y., Extent of resection and limphadenectomy in early squamous cell esophageal cancer, *Dis Esophagus*, 1997; 19, 159-161.
14. Natsugoe S., Aikon T., Lymph node metastasis of early stage carcinoma of the esophagus and of the stomach, *J Clin Gastroenterol*, 1995, 108, 754-759.
15. Pleşa C., Neacşu C.N., Diagnosticul precoce în cancerul esofagian, posibilităţi actuale, *Pagini Medicale Bârlădene*, sept 2000.
16. Qin D.X., Wang G.Q, Screening of esophageal and gastric cancer by occult blood bead detector, *Cancer*, 1993; 71, 216-218.
17. Qin D.X., Wang G.Q., Screening for upper digestive tract cancer with an occult blood bead detector. Investigation of a normal North China population, *Cancer*, 1988; 62, 1030-1034.
18. Rana P.S., Johnston D.A., Incidence of adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus diagnosed between 1976 and 1986: implications for endoscopic surveillance, *Dis Esophagus*, 2000, 13(1), 28-31.
19. Ridell R.H., Early detection of neoplasia of the esophagus and gastroesophageal junction, *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(5), 853-863.
20. Risk J.M., Mills H.S., The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene, *Dis Esophagus*, 1999, 12(3), 175-176.
21. Robbins S., Cotran R., *Pathologic basis of disease*, 5-th eds., Ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1994, 51-92.
22. Roth M.J., Liu S.F., Cytologyc detection of esophageal squamous cell carcinooma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China, *Cancer*, 1997; 80, 2047-2059.
23. Sepehr A., Rozavi P., Esophageal exfoliative cytology samplers. A comparison of three types, *Acta Cytol*, 2000, 44(5), 797-804.
24. Shen Q, Liu S.F., Cytologic screening for esophageal cancer: results from 12.877 subjects from high-risk population in China, *Int J Cancer*, 1993, 54, 185-188.
25. Shiozaki H., Takahara H., Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers, *Cancer*, 1990, 66, 2068-2071.
26. Siersema P.D., Dees J., Early detection and treatment of esophageal and gastric cancer. The Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group, *Neth J Med*, 1995, 42(2), 76-86.
27. Singh T., Gupta N.M., Comparison of brush before biopsy, suction cytology, brush after biopsy and endoscopyc biopsy in the diagnosis of carcinoma esophagus, *J Gastroenterol Hepatol*, 1994, 9, 564-566.
28. Skinner D.B., Surgical treatment of esophageal neoplasms, *Surgical treatment of digestive diseases*, YMPB, Chicago, 1986, 159-170.
29. Soni A., Sampliner R.E., Screening for high-grade dysplasia in gastroesophageal reflux disease: is it cost-effective?, *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(8), 2086-2093.
30. Sugimachi K., Kitamura K., Proposed new criteria for early carcinoma of the esophagus, *Surg Gynecol Obstet*, 1991; 173, 303-308.
31. Tsang T.K., Hidveg D., Reliability of balloon-mesh cytologyin detecting esophageal carcinoma in a population of US veterans, *Cancer*, 1987, 59, 556-559.
32. Vieth M., Stolle M., Barrett's mucosa, Barrett's dysplasia and Barrett's carcinoma - diagnostic endoscopy without biopsy taking does not suffice, *Dis Esophagus*, 2000, 13(1), 23-27.
33. Wang L.D., Zhou Q., Esophageal and gastric cardia epithelial cell proliferation in Northern Chinese subjects living in a high-incidence area, *J Cell Biochem Suppl*, 1997, 28-29, 159-165.
34. Zhang X.D., Coventry B.J., The utility of the proliferative index in the pretreatment biopsy specimens of esophageal squamous cell carcinoma, *Dis Esophagus*, 1998, 11(4), 215-220.

NOUTATE

ALTERAREA COGNITIVĂ LA PACIENŢII CU CIROZĂ HEPATICĂ ETANOLICĂ COMPARATIV CU CIROZA NONALCOOLICĂ

Alterarea cognitivă este o modificare ce apare frecvent la pacienţii cu afectare hepatică severă. Se consideră că această afectare este mai severă în cazul cirozei de etiologie alcoolică comparativ cu alte etiologii ale cirozei. Studiul de faţă şi-a propus studiul comparativ al funcţiei cognitive la 117 pacienţi cu ciroză alcoolică şi 163 de pacienţi cu ciroză de alte etiologii, folosind o baterie de teste neuropsihologice. Toţi pacienţii au beneficiat de o examinare psihiatrică pentru a evalua severitatea alcoolismului, a stării de anxietate şi depresie. Rezultatele studiului au arătat o proporţie crescută a pacienţilor cu tulburări cognitive în grupul alcoolic, la care însă şi leziunile hepatice au fost mai severe. În concluzie, modificările cognitive sunt similare celor două grupuri dacă sunt analizate comparativ cu severitatea leziunilor hepatice. (Edwin D., Flynn L., Klein A., Thuluvath P.J., *Hepatology*, 1999, 30(6), 1363-1367.)

I.D. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

ACTUALITĂŢI ÎN DIAGNOSTICUL BOLII DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Mihaela Dimache, V.L. Drug, C. Stanciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Medicală Gastroenterologie

DIAGNOSIS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (Abstract) : If patient's symptoms are typical for uncomplicated gastroesophageal reflux disease (GERD) (pyrosis, regurgitation or both), diagnostic evaluation is not necessary ; empirical therapy for GERD is appropriate in such cases ; the response to therapy is highly predictive for GERD diagnosis. Diagnostic evaluation should be considered in the following circumstances : lack of response to therapy, symptoms suggesting complicated disease or extraesophageal symptoms. Diagnostic testing include : endoscopy, double-contrast barium esophagography, 24-hour ambulatory esophageal pH recording, the Bernstein test and esophageal manometry. The selection of diagnostic methods and the course of investigation must always suit to individual patient. Differential diagnosis should be considered in circumstances as follows : typical symptoms of reflux refractory to treatment, specific symptoms accompanied by other esophageal (dysphagia, odynophagia) or extraesophageal symptoms (chest pain). **Key words :** GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, ESOPHAGEAL PH-METRY, MANOMETRY.

I. DIAGNOSTIC POZITIV

A. Evaluare diagnostică

Criteriile de evaluare diagnostică în boala de reflux gastro-esofagian sunt revizuite periodic, fapt datorat, pe de o parte, frecvenţei mari a acestei afecţiuni, iar pe de altă parte, progreselor semnificative din acest domeniu. Materialul care urmează prezintă cele mai recente opinii de abordare a diagnosticului în boala de reflux.

Pacienţii care prezintă simptome tipice de reflux necomplicat (pirozis, regurgitaţie acidă sau ambele) nu necesită o evaluare diagnostică. Ce se indică, în prezenţa unor simptome caracteristice de boală de reflux, este, conform opiniei actuale a experţilor, un tratament empiric pentru reflux, răspunsul la această terapie fiind considerat înalt predictiv pentru diagnosticul de boală de reflux (3). Un posibil test terapeutic pentru boala de reflux îl reprezintă administrarea unui inhibitor de pompă de protoni (IPP). Ameliorarea simptomelor de reflux după o săptămână de omeprazol, în doza de 20 mg de două ori pe zi, are o sensibilitate de 75% şi o specificitate de 55% în diagnosticul refluxului gastro-esofagian (RGE), prin comparaţie cu endoscopia şi testarea ambulatorie a pH-ului esofagian (5).

Investigarea diagnostică este indicată acelor pacienţi care prezintă simptome refractare la tratament (absenţa răspunsului la terapia empirică), precum şi celor cu simptome sugerând complicaţii ale bolii de reflux sau cu simptome extraesofagiene (singure, neexplicate sau în asociere cu pirozis).

Care sunt simptomele sugestive de boală de reflux complicată ?

1. Disfagia ;
2. Sângerarea ;
3. Scăderea ponderală ;
4. Dispneea ;
5. Durerea toracică (3).

B. Metode de evaluare diagnostică

Endoscopia (Esofagoscopia)

Esofagoscopia este indicată în evaluarea iniţială a pacienţilor cu simptomatologie sugestivă pentru boală de reflux, dar care prezintă fie pirozis refractar la tratament, fie simptome sugestive pentru complicaţii ale RGE (nu şi disfagie !) sau simptome extraesofagiene.

Endoscopia permite vizualizarea directă şi biopsierea mucoasei esofagiene, fiind metoda de elecţie pentru decelarea şi clasificarea stadială a esofagitei peptice şi singura metodă de diagnostic a esofagului Barrett (diagnostic care necesită biopsierea endoscopică în scopul cercetării metaplaziei intestinale).

Pacienţii cu manifestări tipice sau atipice de reflux pot prezenta, adesea, mucoasă esofagiană de aspect normal ; aceste cazuri vor necesita confirmare diagnostică prin alte metode (test terapeutic sau pH-metrie esofagiană). Examinarea histologică a mucoasei esofagiene de aspect endoscopic normal are valoare redusă, atât pentru confirmarea cât şi pentru excluderea refluxului acid patologic (6, 20).

Esofagoscopia permite, de asemenea, excluderea altor cauze de simptome esofagiene (esofagitele infecţioase, medicamentoase ; neoplasmul esofagian ; achalazia cardiei).

Examenul radiologic baritat al esofagului

Examenul radiologic în dublu contrast este indicat ca test diagnostic iniţial în prezenţa disfagiei, datorită capacităţii de a orienta diagnosticul asupra unor leziuni esofagiene discrete (inele, stenoze esofagiene) şi de a evalua funcţia peristaltică esofagiană.

Examenul radiologic baritat, destul de precis în decelarea leziunilor de esofagită severă (98,7%) şi moderată (81,6%), este mult mai puţin sigur în evidenţierea esofagitei uşoare (24,6%)(10, 14, 2, 16).

Refluarea bariului, în timpul evaluării radiologice, este prezentă doar la 25-75% din pacienţii cu simptome de reflux şi este fals pozitivă la 20% din subiecţii normali (22, 15).

Aceşti factori limitează utilitatea examenului radiologic baritat în diagnosticul de rutină al bolii de reflux la cazurile cu disfagie prezentă.

pH-metria esofagiană

Testarea ambulatorie de lungă durată (24 ore) a pH-ului esofagian este indicată pentru confirmarea diagnosticului la pacienţii cu simptome persistente de reflux, dar fără semne endoscopice de afectare a mucoasei esofagiene, la cei cu simptome extraesofagiene asociate pirozisului (durere toracică noncardiacă sau simptome respiratorii), precum şi pentru monitorizarea cantitativă a expunerii mucoasei esofagiene la acid la pacienţii cu simptome refractare la tratament.

Deşi endoscopia permite vizualizarea şi evaluarea aspectului mucoasei esofagiene, absenţa leziunilor mucoasei nu infirmă diagnosticul de boală de reflux. Mulţi pacienţi cu simptome tipice de reflux şi expunere crescută la acid a esofagului nu prezintă esofagită (17). Pe de altă parte, aşa-numita boală de reflux „endoscopic-negativă" (absenţa leziunilor de esofagită) poate determina simptome identice cu cele ale bolii de reflux cu leziuni endoscopice (26).

Studiul ambulatoriu al pH-ului esofagian permite identificarea pacienţilor cu expunere crescută a esofagului la acid, precum şi a celor cu simptome ce se corelează cu aciditatea esofagiană (cu expunere totală acidă normală sau anormală). Astfel, pH-metria esofagiană reprezintă cel mai util test în corelarea simptomelor pacientului cu episoadele de reflux şi, de asemenea, în evaluarea răspunsului la tratament (îndeosebi în prezenţa simptomelor refractare) (9).

Studii recente raportează o reproductibilitate a metodei de 84-93% şi o sensibilitate şi specificitate de 96% (12, 28).

Argumente pentru limitele metodei :

- la nu mai puţin de 29% din pacienţii cu esofagită documentată endoscopic a fost decelată o expunere acidă normală (21, 13);

- dacă studii mai vechi raportau variaţii considerabile ale scorului de expunere la acid la acelaşi subiect, în momente diferite de timp (23), câteva studii recente au decelat deosebiri în valoarea expunerii acide esofagiene înregistrate la acelaşi individ, simultan, cu două probe de pH (21, 13).

În ciuda acestor limite, testarea ambulatorie a pH-ului esofagian rămâne cea mai precisă metodă pentru studiul cantitativ al refluxului gastro-esofagian.

Efectuarea studiului pH-metric la pacienţii cu simptome tipice de reflux, care răspund la tratamentul adecvat antireflux nu este considerată necesară în prezent.

Testul Bernstein

Testul Bernstein (testul sensibilităţii mucoasei esofagiene la acid) este cel mai utilizat test de „provocare" esofagiană. Dacă simptomele pacientului sunt declanşate de perfuzia esofagiană acidă, dar nu apar la instilarea intraesofagiană a unei soluţii saline izotone, testul este înalt specific pentru RGE (19). Astfel, testul Bernstein poate stabili dacă simptomele sunt corelate cu refluxul gastro-esofagian (prin reproducerea lor, la acidifierea mucoasei esofagiene) (1), dar nu poate exclude RGE (dacă testul este negativ) şi nici nu poate diferenţia gradele de severitate ale bolii de reflux.

Manometria esofagiană

Manometria esofagiană este utilă pentru a facilita plasarea corectă a probelor de pH. Plasarea cu precizie a probelor esofagiene de pH necesită cunoaşterea exactă a localizării sfincterului esofagian inferior (SEI) (8, 11). Aceasta necesită intubarea cu un cateter de manometrie şi poate reprezenta o oportunitate pentru efectuarea manometriei complete. Studii recente arată posibilitatea plasării adecvate a cateterelor de pH prin folosirea unui sistem combinat de măsurare a pH-ului esofagian şi a presiunii SEI, suprimând necesitatea manometriei complete (4, 24).

A doua indicaţie a manometriei esofagiene, în boala de reflux, o reprezintă documentarea peristalticii esofagiene la pacienţii propuşi pentru tratament chirurgcal antireflux (18). Astfel, pacienţii care prezintă peristaltică esofagiană ineficientă, vor evita intervenţia chirurgicală sau vor suporta o procedură chirurgicală alternativă (7).

Într-o serie de 107 pacienţi, manometria a modificat terapia propusă iniţial la 10% din pacienţii propuşi pentru tratament chirurgical antireflux (27).

Testul terapeutic în RGE

Deja amintit anterior, testul empiric cu un inhibitor de pompă de protoni este util la pacienţii cu simptome tipice de reflux necomplicat. Tratamentul empiric poate include, de asemenea, modificări ale stilului de viaţă. Testul terapeutic nu poate fi considerat o dovadă absolută pentru confirmarea sau infirmarea bolii de reflux.

Testul empiric cu IPP poate fi, de asemenea, recomandat ca test diagnostic la pacienţii cu simptome extraesofagiene (de exemplu, durere toracică de cauză neexplicată, simptome respiratorii sau aparţinând de sfera ORL), după excluderea, prin investigaţii de specialitate, a tuturor cauzelor specifice.

II. DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

În măsura în care pacientul prezintă simptome tipice de reflux necomplicat (pirozis, regurgitaţie acidă sau ambele), acestea sunt înalt predictive pentru diagnosticul bolii de reflux. Asocierea simptomelor caracteristice cu modificări endoscopice este înalt specifică (97%) pentru boala de reflux gastro-esofagian(25).

În absenţa răspunsului la tratament adecvat antireflux, adesea există o altă cauză a simptomelor, deşi lipsa răspunsului la terapie nu exclude întotdeauna RGE. Astfel, simptomele de reflux vor trebui diferenţiate de cele determinate cu gastritele, boala ulceroasă peptică, afecţiunile tractului biliar, tulburările motorii esofagiene. Elementele de diagnostic diferenţial vor fi abordate prin efectuarea endoscopiei digestive superioare, a examenului radiologic baritat eso-gastro-duodenal, a ecografiei tractului biliar şi a manometriei esofagiene.

Modalitatea de abordare a diagnosticului diferenţial va depinde de tabloul simptomatic al pacientului. În prezenţa ***disfagiei***, vom recurge iniţial la examenul radiologic baritat al esofagului, ulterior la endoscopie şi, uneori, la manometria esofagiană. În prezenţa ***odinofagiei***, esenţială este endoscopia, care va diferenţia esofagita infecţioasă (leziuni difuze, afectare frecventă a esofagului proximal), esofagita moniliformă (exudat difuz, cu aspect brânzos) şi esofagita medicamentoasă (ulceraţie unică, profundă, localizată cel mai adesea în punctele de stază) de aspectul tipic al esofagitei peptice.

O abordare deosebită o prezintă pacienţii ale căror simptome esofagiene se acompaniază de ***durere toracică***; diagnosticul de cardiopatie ischemică trebuie avut în vedere şi se vor efectua explorările necesare (electrocardiogramă de repaus, test EKG de efort, ecocardiografie etc.), chiar înainte de evaluarea digestivă. Întrucât ischemia miocardică inferioară se poate manifesta doar cu simptome digestive (chiar şi printr-un „simplu" pirozis), pacienţii cu dispnee, astenie severă şi cei cu factori de risc coronarian vor trebui evaluaţi pentru boală coronariană, înaintea investigării gastro-intestinale.

CONCLUZII

Evaluarea diagnostică şi etapele de precizare a diagnosticului pozitiv sunt strict individualizate, nefiind necesară efectuarea tuturor investigaţiilor la unul şi acelaşi pacient.

Manifestările tipice de reflux impun o evaluare diagnostică atât timp cât sunt refractare la terapia specifică antireflux; asocierea la simptomele tipice a altor simptome, esofagiene (disfagie, odinofagie) sau extraesofagiene (durere toracică) impune o abordare particulară a diagnosticului diferenţial.

BIBLIOGRAFIE

1. Bernstein L.M., Baker L.A., A clinical test for esophagitis, *Gastroenterol*, 1958, 34, 760-763.
2. Creteur V., Thoeni R.F., Federle M.P. et al., The role of single- and double-contrast radiography in the diagnosis of reflux esophagitis, *Radiol*, 1983, 147, 71-75.
3. DeVault K.R., Castell D.O. et al., Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease, *Am J Gastroenterol*, 1999, 94, 1434-1442.
4. DeVault K.R., Castell D.O., A simplified technique for accurate placement of ambulatory pH probes, *Am J Gastroenterol*, 1991, 86, 380-381.
5. Johnsson F., Weywudt L., Lonhang J.N. et al., One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease, *Scand J Gastroenterol*, 1998, 33, 15-20.
6. Johnston B.T., Nunn S., Sloan J.M. et al., The application of microridge analysis in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease, *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31, 97-102.
7. Kauer W.K., Peters J.H., DeMeester T.R. et al., A tailored approach to antireflux surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995, 110, 141-146.
8. Klauser A.G., Schindbeck N.E., Muller-Lissner S.A., Esophageal 24-h pH-monitoring: Is prior manometry necessary for correct positioning of the electrod?, *Am J Gastroenterol*, 1990, 85, 1463-1467.
9. Klinkenberg-Knol E.C., Meuwissen S.G., Combined gastric and oesophageal pH-metry in patients with reflux disease, resistant to omeprazole, *Aliment Pharmacol Therap*, 1990, 4, 485-489.
10. Koehler R.E., Weymean P.J., Oakley H.F., Single- and double-contrast techniques in oesophagitis, *AJR*, 1980, 135, 15-19.
11. Mattox H.E., Richter J.E., Sinclair J.W. et al., The gastroesophageal pH step-up inaccurately locates the proximal border of the lower esophageal sphincter, *Dig Dis Sci*, 1992, 37, 1185-1191.

12. Mattox H.E., Richter J.E., Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease, *Am J Med,* 1990, 89, 345-356.
13. Murphy D.W., Yuan J., Castell D.O., Does the intraesophageal pH probe accurately detect acid reflux? Simultaneous recording with two pH probes in humans, *Dig Dis Sci,* 1989, 34, 649-656.
14. Ott D.J., Chen Y.M., Gelfand D.W. et al., Analysis of a multiphasic radiographic examination for detecting reflux esophagitis, *Gastrointest Radiol,* 1986, 11, 1-6.
15. Ott D.J., Gelfand D.W., Wu W.C., Reflux esophagitis : Radiologic and endoscopic correlation, *Radiol,* 1979, 103, 583-588.
16. Ott D.J., Wu W.C., Gelfand D.W., Reflux esophagitis revisited : Prospective analysis of radiological accuracy, *Gastrointest Radiol,* 1981, 6, 1-7.
17. Pace F., Santalucia F., Bianchi P.G., Natural history of gastroesophageal reflux disease without esophagitis, *Gut,* 1991, 32, 845-848.
18. Patti M.G., Arcerito M., Pelligrini C.A. et al., Minimally invasive surgery for gastroesophageal reflux disease, *Am J Surg,* 1995, 170, 614-617.
19. Richter J.E., Provocative tests in esophageal disease. Functional evaluation in esophageal disease, in *Frontiers of gastrointestinal research,* vol.22, Scarpignato C., Galmiche J.P. eds., Ed. Karger, Basel, 1994, 188.
20. Schindbeck N.E., Wiebecke B., Klauser A.G. et al., Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-esophageal reflux disease, *Gut,* 1996, 39, 151-154.
21. Schlesinger P.K., Donahue P.E., Schmidt B. et al., Limitations of 24 hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting, *Gastroenterol,* 1985, 89, 797-804.
22. Sellar R.J., De Caestecker J.S., Heding R.C., Barium radiology : A sensitive test for gastro-esophageal reflux, *Clin Radiol,* 1987, 38, 303-307.
23. Shaker R., Helm J.F., Dodds W.J., Hogan W.J., Revelations about ambulatory esophageal pH monitoring (abstract), *Gastroenterol,* 1988, 94, A 421.
24. Singh S., Price J.E., Richter J.E., The LES locator : Accurate placement of an electrode for 24-hour pH measurement with a combined solid state pressure transducer, *Am J Gastroenterol,* 1992, 87, 967-970.
25. Tefera L., Fein M., Ritter M.P. et al., Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease?, *Am Surg,* 1997, 63, 933-936.
26. Tew S., Jamieson G.G., Pilowski I. et al., The illness behaviour of patients with gastroesophageal reflux disease with and without endoscopic esophagitis, *Dis Esophagus,* 1997, 10, 9-15.
27. Waring J.P., Hunter J.G., Oddosdottir M. et al., The preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery, *Am J Gastroenterol,* 1995, 90, 35-38.
28. Weiner G.J., Morgan T.M., Copper J.B. et al., Ambulatory 24 hour esophageal pH monitoring : Reproducibility and variability of pH parameters, *Dig Dis Sci,* 1988, 33, 1127-1133.

NOUTATE

85% DIN LUXAŢIILE DE ŞOLD SE ASOCIAZĂ CU LEZIUNI ALE GENUNCHIULUI

Autorii acestui studiu, realizat la spitalui Alcorcon din Madrid, demonstrează ca 85% din luxaţiile de şold se asociază cu leziuni ale genunchiului de aceeaşi parte. Leziunile genunchiului sunt variate, de la contuzii la rupturi ligamentare severe sau fracturi de rotulă. Explicaţia faptului constă în mecanismul de producere al luxaţiei, care de obicei se datorează unui traumatism iniţial produs la nivelul genunchiului. Concluziile studiului sunt că în toate luxaţiile de şold trebuie investigat atent genunchiul pentru a decela eventuale leziuni, chiar în absenţa simptomatologiei locale. (Tabuenca J., Knee injuries in traumatic hip dislocation, *Clin Orthop Rel Res*, 2000, 377, 78-80.)

O. Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

UNELE ASPECTE PRIVIND PATOGENIA NEFROPATIEI DIABETICE

Anca Artenie*, R. Artenie**
*Spitalul Clinic nr. 2 Iaşi
Clinica a IV-a Medicală A
**Spital Clinic Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi
Clinica a III-a Medicală

UPDATE OF PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY (Abstract) : Diabetic nephropathy is the end-stage of the renal microvascular complication of both insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clinically it is represented by persistent proteinuria (> 0.5 g/24 h), elevated blood pressure, declining glomerular function in the absence of the other renal disease or heart failure and the presence of diabetic retinopathy. The pathogenesis of diabetic glomerulolopathy is a complex interaction between risk factors, genetic factors, hemodynamic mechanisms, metabolic factors (end advanced glycation, protein kinase C activation, polyol production, reduced synthesis of glomerular heparan sulphate). Diabetic glomerulopathy is caracterized by an excessive accumulation of glomerular basement membrane and mesangial matrix induced by high glucose concentrations, which increased the synthesis of fibronectin, type IV collagen and laminin, and a glomerular anionic charge reduction. Some of theese mechanisms are developed in this reference. **Key words :** DIABETIC NEPHROPATHY, PATHOGENESIS, AGEs, PKC, PROTEINURIA.

Una dintre cele mai importante complicaţii ale diabetului zaharat (DZ) este nefropatia diabetică (NFD) care a dus, în ultimii ani, la creşterea morbidităţii şi mortalităţii precoce, mai ales la pacienţii cu DZ tip I. Afectarea renală apare la aproximativ 40% dintre pacienţii diabetici, în special la cei care au avut un echilibru precar metabolic. Deşi primele semne clinice ale NFD se remarcă după aproximativ 20 de ani de evoluţie a DZ, modificările structurale glomerulare şi tubulare se regăsesc la 2-3 ani de la diagnosticarea acestuia.

Mecanismele patogenice ale afectării renale în cadrul NFD nu sunt pe deplin elucidate. Complexitatea acesteia constă în interacţiunea dintre factorii de risc, genetici, metabolici şi hemodinamici. Principalii promotori ai leziunilor glomerulare din cadrul NFD, unanim recunoscuţi, sunt factorii de risc : predispoziţia genetică, hiperglicemia, hipertensiunea arterială, dieta hiperproteică.

Predispoziţia genetică : DZ are un determinism genetic important, fiind incriminate genele cu efect major de pe cromozomul 6 (pentru DZ tip I), cromozomii 7, 12, 20 (pentru DZ tip MODY 2, 3 şi respectiv 1) şi cromozomul 11 (pentru DZ tip II). S-a constatat că **nu** toţi aceşti bolnavi dezvoltă NFD, complicaţii cronice cardiovasculare sau retiniene, în condiţiile menţinerii unui echilibru metabolic nesatisfăcător. Studiile genetice actuale au găsit existenţa unor ***gene susceptibile***, care pot acţiona la diverse niveluri patogenice (22) : **Gena care codifică enzima de conversie a angiotensinei** : polimorfismul acestei gene şi al genei care codifică receptorii AT_1 (favorizat de mutaţiile alelelor printr-un control glicemic nesatisfăcător şi de lungă durată) (20) este implicat şi în NFD ; **Gene care controlează metabolismul lipoproteinelor plasmatice** : modificarea structurală şi polimorfismul genelor care codifică apolipoproteina E (situată pe cromozomul 19, ea indică prezenţa unor izoforme cu potenţial aterogen) şi respectiv apolipoproteina „a" duc la creşterea nivelului seric al lipidelor plasmatice, iniţierea stresului oxidativ, formarea plăcii de aterom şi trombogeneză. Aceştia sunt principalii factori de agravare şi inducere a complicaţiilor diabetice aterosclerotice (7) ; **Gena care exprimă enzima specifică de sinteză a glucozamino-glicanilor** (glucozaminyl-N-deacetylase-N-sulfotransferaza (GDS)) : la pacienţii diabetici, printr-o mutaţie genetică sunt produse isoforme care sunt mai vulnerabile la radicalii oxizi produşi în momentul unui control glicemic necorespunzător. Efectul este de scădere a nivelului enzimatic al GDS, care nu va mai putea sintetiza glucozaminoglicani endogeni (5, 23). Acest polimorfism enzimatic implicat în sinteza proteo-glicanilor ar putea explica de ce numai unii pacienţi dezvoltă NFD ; Alterări ale expresiei **genelor care codeză mai mulţi factori de creştere sau citokine**, contribuie la creşterea proliferării celulelor mezangiale şi a matricei extracelulare, caracteristice glomerulosclerozei diabetice. Alterări ale expresiei genelor care codifică **interleukina–1β şi receptorul IL-1** sunt asociate cu incidenţa crescută a NFD. Interleukina-1 este un puternic stimulator al proliferării celulelor mezangiale, ceea ce ar putea explica relaţia dintre acest polimorfism şi NFD (23). Creşterea activităţii în eritrocite a **cotransportorului sodiu-litiu** este în strânsă corelaţie cu insulinorezistenţa, nefromegalia, HTA şi a fost propusă ca marker genetic pentru diagnosticul precoce al NFD, deşi mai există unele controverse (9). Unii autori susţin că o creştere a activităţii **pompei de sodiu-hidrogen izoforma 1** la pacienţii cu NFD este în strânsă corelaţie cu apariţia afectării renale. Aceasta nu se datoreşte creşterii expresiei transportorului ci mai ales creşterii turnoverului acestuia şi nu influenţează numărul pompelor ionice (19). Ca urmare acestui fapt, la nivelul rinichiului şi a fibrelor musculare netede vasculare se va acumula ionul de sodiu, care va duce la „rigidizarea" peretelui arterial şi la apariţia hipertensiunii arteriale (HTA). Un risc crescut pentru NFD îl constituie şi modificarea alelelor din componenţa genei care exprimă **aldoz-reductaza**, enzimă a căii poliol. Alte studii au demonstrat că greutatea mică la naştere la pacienţii de statură mică (probabil prin reducerea numărului de nefroni) şi femeile care au avut suferinţă intrauterină cu creştere deficitară, au un risc important de a dezvolta NFD (14). La influenţa factorilor genetici se mai adaugă şi condiţiile socio-economice, respectarea dietei, controlul glicemic şi al tensiunii arteriale, care de cele mai multe ori sunt deficitare (12).

Tulburările metabolice** sunt declanşate **de hiperglicemie printr-un control glicemic nesatisfăcător. Ele constituie *singurul şi cel mai important factor de dezvoltare şi de progresie al NFD* (10), acţionând sinergic cu alţi factori de risc. Tratamentul corect cu insulină duce la întârzierea apariţiei complicaţiei renale (28). Printre primele efecte ale hiperglicemiei este cel de ***glicozilare proteică.*** Aceasta se poate realiza prin : *a) Glicozilare enzimatică* : glicoproteinele şi polizaharidele (cu importanţă deosebită fiind proteoglicanii) se sintetizează numai pe cale enzimatică, fiind dependente de biodisponibilitatea moleculei de glucoză din mediu. La nivelul membranei bazale glomerulare (MBG) proteoglicanul structural este reprezentat de **perlecan**. Încărcătura electrostatică a heparansulfatului din structura acestuia este negativă, ceea ce determină o încărcătură negativă de suprafaţă a MBG. Efectul va fi de selectare a moleculelor filtrate în funcţie de polaritatea lor şi nu de dimensiunea moleculară (6). Proteoglicanii de la nivelul celulelor mezangiale sunt de tipul dermatan- sau condroitin-sulfat, numiţi şi **decorin,** respectiv **biglican.** În anumite condiţii, se vor depune şi vor determina expansiunea mezangială alături de creşterea sintezei de colagen tip IV (5). În NFD există o sinteză alterată a glucozaminoglicanilor având ca factori favorizanţi : factorii genetici, hiperglicemia, reducerea expresivităţii ARNm a perlecanului, inhibiţia sau sinteza scăzută a enzimei specifice GDS, eliminarea glucozaminoglicanilor prin efectul natural de turn-over. Se va produce astfel, o pierdere a selectivităţii de filtrare, ceea ce va favoriza *proteinuria* (17). Astfel, un pacient diabetic prost controlat metabolic, cu glicozilare proteică crescută, purtător al unei izoenzime GDS va avea niveluri foarte scăzute de glucozaminoglicani endogeni, chiar până la dispariţia proteoglicanilor sulfaţi (5, 26). *b) Glicozilare neenzimatică* : aceasta este direct proporţională cu concentraţia glucozei din sânge şi cu durata menţinerii hiperglicemiei. Glucoza, fructoza şi galactoza se fixează de extremitatea lanţului peptidic ducând la formarea unui produs instabil (compus intermediar de condensare-bază Schiff), care este rapid reversibil dacă factorul declanşator dispare (hiperglicemia). În cazul în care hiperglicemia persistă, se transformă într-un compus stabil şi reversibil de proteină-glucoză, cunoscut sub denumirea de **compus Amadori**, care ulterior se va transforma în produs stabil, ireversibil cunoscut sub denumirea de **produs final de glicozilare avansată (AGEs)**. AGEs vor realiza legături peptidice încrucişate anormal, mai ales la nivelul moleculelor de colagen. Remarcăm faptul că acest proces de glicozilare spontană neenzimatică poate afecta pe lângă proteine, lipidele şi acizii nucleici (10). Compusul Amadori este forma sub care proteinele glicozilate circulă *in vivo*, fiind semnificativ crescut în DZ. Studii efectuate pe şoarecii de experienţă cu anticorpi monoclonali specifici pentru compuşii Amadori (ex. pentru albumina glicozilată), au arătat o reducere semnificativă a proteinuriei, a expansiunii matricei mezangiale şi prevenirea formării colagenului tip IV şi a fibronectinei în cortexul renal (3). **AGEs** se vor acumula la nivelul rinichiului diabetic. Se consideră ca aceştia se fixează pe receptori specifici (8, 24). În ansamblu efectele AGEs asupra structurilor organismului vor duce la : migrarea şi activarea *monocitelor*, creşterea secreţiei de citochine (TNFβ şi IL-1α), creşterea secreţiei factorilor de creştere (PDGF, IGF-1A), creşterea secreţiei de interferon γ prin stimularea limfocitelor T de către AGEs (acestea vor contribui la apariţia leziunilor tisulare, la care se mai adaugă şi efectul activării macrofagelor) ; la nivelul *celulelor endoteliale* AGEs vor creşte permeabilitatea vasculară, vor inhiba efectul antiproliferativ al monoxidului de azot (NO), vor creşte producţia factorilor tisulari şi a trombomodulinei, crescând astfel activitatea procoagulantă ; la nivelul *celulelor mezangiale renale* vor determina : creşterea sintezei de colagen IV, creşterea sintezei fibronectinei, creşterea sintezei lamininei A, B_1 şi B_2 şi creşterea sintezei factorilor de creştere (PDGF, TGFβ1) ; la nivelul *celulelor musculare şi a fibroblastelor* se va stimula proliferarea acestora (22, 24). În esenţă, tulburările determinate de stimularea receptorilor AGEs vor duce la iniţierea şi progresia NFD prin efect direct asupra componentelor renale şi indirect prin inducerea aterosclerozei (glicozilarea lipoproteinelor şi a proteinelor vasculare care devin susceptibile la stresul oxidativ). O altă consecinţă a hiperglicemiei este ***activarea intrarenală a citochinelor şi a factorilor de creştere*** care vor duce la creşterea şi acumularea matricei extracelulare din NFD, formarea vaselor de neoformaţie retiniană, accelerarea aterosclerozei la nivelul vaselor mari. Factorii de creştere sunt stimulaţi *in vivo* de : glicozilarea neenzimatică a proteinelor, AGEs, stresul oxidativ. Cei mai importanţi factori de creştere implicaţi în NFD sunt *: Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) :* stimulează sinteza de ADN în culturile de celule mezangiale şi sinteza de colagen. Este considerat ca factor de iniţiere a NFD şi nu de progresie a acesteia (15). De asemenea, alături de alţi factori de creştere (PDGF, TGF-β, IL-1, TNF-α) intervine în procesul aterosclerotic şi agravarea complicaţiilor cardio-vasculare diabetice. *Transforming growth factor TGF-β_1* se găseşte la nivelul celulelor endoteliale, epiteliale şi mezangiale. TGF-β_1 este cea mai importantă citokină şi este considerat un important factor etiopatogenic al NFD determinând: hipertrofia celulelor epiteliale tubulare; creşterea producţiei de colagen, fibronectină, tenascin, laminină; inhibiţia sintezei proteazelor cu rol în catabolismul colagenului şi întârzierea degradării acestuia; stimularea sintezei integrinelor cu rol de receptor pentru celulele matricei extracelulare (16, 26). Recent, Mogyorósi arată că între TGF-β_1 (ca un important factor etiopatogenic al NFD) şi transportorul de glucoză (GLUT 1) (ca un factor permisiv al afectării tisulare de către hiperglicemie), există o influenţa reciprocă prin creşterea expresiei genelor acestora (11). Creşterea activităţii TGF-β poate fi influenţată şi de factorii: angiotensina II (AG II), endoteline, IGF-1, platelet derived factor. ***Angiotensina II*** este cunoscută astăzi ca un important agent mitogen al diferitelor celule, în special fibroblaste, fibre musculare netede vasculare, celule epiteliale tubulare renale (25), crescând transcripţia oncogenelor c-myc şi c-fos. De asemenea, determină hipertrofia şi hiperplazia celulelor mezangiale şi acumularea matricei extracelulare. În NFD, menţinerea hiperglicemiei, va duce la stimularea secreţiei de AG II la nivel *intrarenal*. Ea este un important vasoconstrictor al arteriolei eferente şi inhibitor al sintezei de NO cu efect de inducere a hiperfiltrării glomerulare. Pe de altă parte, AG II va duce la stimularea sintezei de citokine şi factori de creştere la nivelul celulelor mezangiale: IL-6, platelet activating factor (PAF), PDGF dar mai ales de *endotelină 1(En-1)* (4, 13). La secreţia crescută a En-1 în DZ mai contribuie şi alţi factori stimulatori: IL-1, TxA$_2$, LDL-oxidate şi TNF-α, care au valori crescute. En-1 a fost găsită crescută la pacienţii cu DZ tip II complicat mai ales cu retinopatie şi inconstant cu nefropatie (10). En-1 are ca principale efecte renale: *hiperfiltrarea* şi creşterea *proteinuriei* (alături de TxA$_2$), creşterea sintezei de colagen α_1 mezangial, creşterea sintezei de laminină B$_1$ şi B$_2$, creşterea sintezei de TNF-α, TGF-β, basic fibroblast growth factor (BFGF) (13), care contribuie la progresia NFD. ***Peroxidarea lipidelor şi creşterea producţiei de radicali liberi ai oxigenului*** la nivelul celulelor endoteliale, mezangiale şi tubulare, ca o consecinţă a creşterii AGEs şi a interacţiunii acestora cu receporii specifici, determină la nivel renal: modificări morfologice celulare (mezangioliza), creşterea permeabilităţii glomerulare prin modificarea diametrului capilar şi a suprafeţei de filtrare a MBG, scăderea coeficientului de filtrare glomerular, modificarea fluxului sanguin renal, scăderea ratei de filtrare, inactivarea NO local (NO poate fi chiar el generator de radicali oxizi!), inactivarea activităţii enzimei de conversie a angiotensinei fixată de endoteliu, ceea ce va duce la scăderea producţiei de AG II, modificarea metabolismului eicosanoizilor (creşterea sintezei de PGE$_2$, PGI$_2$, TxA$_2$), activarea proteinkinazei C (PKC) şi a TGF-β. Consecinţele directe ale acestora sunt: creşterea permeabilităţii vasculare, acumularea matricei extracelulare, apariţia proteinuriei şi iniţierea procesului de ateroscleroză cu apariţia HTA. Prin menţinerea unei hiperglicemii prelungite, se va modifica sinteza şi efectele ***oxidului de azot*** cu implicarea acestuia în NFD: indirect prin efecte cardio-vasculare (de inducere a HTA, afectarea inotropismului cardiac, de iniţiere şi agravare a procesului aterosclerotic) şi direct la nivel renal. În condiţii normale NO este eliberat la nivel renal de endoteliul arterei renale sub influenţa histaminei, bradikininei, acetilcolinei şi are ca efecte: vasodilataţie arterială, arteriolară (inclusiv vasa recta); inhibarea eliberării reninei; participă la natriureza de presiune prin modularea presiunii din medulară, are efect direct natriuretic (inhibă activitatea canalelor apicale de sodiu) şi indirect prin acţiunea la nivelul tubului contort proximal mediată de factorul natriuretic atrial (FAN); acţionează ca mesager intracelular contracarând constricţia arteriolară determinată de fluxurile tubulare crescute şi cu solviţi în cantitate mare; intervine prin participarea la feed-back-ul tubulo-glomerular la modificarea vasomotricităţii arteriolare renale; are rol important în secreţia eritropoietinei prin modificarea vascularizaţiei medulare şi aportul de oxigen la acest nivel (2). În condiţiile NFD, pe lângă alterarea sintezei şi a răspunsului vasomotor, NO va avea un puternic efect distructiv local prin generarea de *peroxinitrit* şi radicali hidroxil.

În condiţii normale o cantitate mică de glucoză (5%) urmează o a doua cale de metabolizare - ***„calea poliol"***, în care se produc sorbitolul şi fructoza. La nivel renal activarea acestei căi, în condiţiile DZ, va fi urmată de: creşterea intermediarilor căii poliol şi afectarea osmolarităţii intracelulare, depleţia de mioinozitol, scăderea activităţii ATP-azei Na$^+$-K$^+$, hipermetabolism tubular, creşterea agresiunii stresului oxidant, stimularea activităţii PKC. Acestea vor favoriza: apariţia *proteinuriei*, modificarea *filtrării glomerulare* şi modificarea structurii renale. ***PKC*** este o componentă a familiei de serin-treonin kinaze care influenţează proliferarea celulară, permeabilitatea vasculară şi curgerea sângelui. În NFD activitatea acestei enzime a fost găsită crescută la nivelul glomerulilor renali, mai ales la nivel mezangial, stimulând creşterea matricei extracelulare, concomitent cu creşterea transcripţiei TGF-β_1, amplificarea expresiei nitricoxid sintetazei inductibile, hidrolizarea fosfatidil-inozitolului membranar, stimularea fosfolipazei A$_2$ şi eliberarea acidului arahidonic. Acesta din urmă va duce pe calea ciclo- şi lipooxigenazei la formarea prostaglandinelor (PG), a TxA$_2$ şi a leucotrienelor (LT) care vor creşte rata fluxului glomerular, vor determina hiperfiltrare, modificări structurale glomerulare şi apariţia proteinuriei.

Hiperglicemia prelungită va duce şi la ***alterarea balanţei umorale hormonale***: secreţia inadecvată de *insulină* şi creşterea rezistenţei periferice la acţiunea acesteia; creşterea *glucagonului* la nivel renal, cu efecte de scădere a reabsorbţiei proximale, creştere a reabsorbţiei clorurii de sodiu la nivelul ansei Henle şi inducere a *hiperfiltrării*; creşterea sintezei hormonului de creştere - *STH* va avea ca efect asupra rinichiului inducerea *hiperfiltrării*, ceea ce face ca unii autori să-l considere un factor de agravare a NFD (13).

Un alt efect al hiperglicemiei este ***alterarea concentraţiei sau răspunsul hormonilor vasoactivi***: AG II, catecolaminele şi PG vasodilatatoare au o secreţie crescută în NFD concomitent cu existenţa unei creşteri a reactivităţii vasculare la aceste substanţe, cu implicare în ateroscleroza vasculară a diabeticului. De asemenea, PGE$_2$, PGI$_2$ contribuie la o hiperfiltrare glomerulară precoce şi agravarea NFD. Secreţia crescută de TxA$_2$ duce la apariţia proteinuriei (1, 8). ***Hipertensiunea arterială***. Apare la aproximativ 70% dintre pacienţii cu DZ. Există o strânsă interrelaţie între HTA, DZ şi NFD. Un interes deosebit îl constituie ***modificările hemodinamice intraglomerulare*** care determină hiperfiltrare şi stau la originea NFD. Studiile efectuate atât la om cât şi la animale au scos în evidenţă că hiperfiltrarea glomerulară precoce joacă un rol în procesul patogenic al NFD. HTA prin modificarea presiunii intraglomerulare duce la agravarea NFD. ***Fumatul*** prin creşterea carboxihemoglobinei şi modificarea curbei de disociaţie a hemoglobinei, la care se mai adaugă vasoconstricţia arteriolară şi ischemia pe care acesta o determină în mod direct, va duce la agravarea şi progresia NFD, retinopatiei şi a arteriopatiei diabetice (27).

În concluzie, consecinţele morfo-fiziopatologice ale mecanismelor implicate în declanşarea NFD, sunt reprezentate de către hiperfuncţia şi hipertrofia renală cu modificări structurale şi funcţionale ale componentelor *glomerulare*: îngroşarea MBG, mărirea dimensiunilor porilor; scăderea încărcăturii anionice; vasodilataţie arteriolară în fazele incipiente ale NFD/ vasoconstricţie capilară în special a arteriolei eferente, obstrucţia lumenului capilarelor prin depunerea glicoproteinelor de-a lungul acestora şi hialinizarea glomerulară (specifică este considerată hialinizarea arteriolei aferente); scăderea duratei de viaţă a celulelor cu structuri glicozilate; acumularea glomerulară a produşilor glicoproteici şi reducerea catabolismului lor. *Mezangiale*: proliferare mezangială şi scăderea degradării matricei extracelulare, modificarea structurii colagenice cu reducerea solubilităţii şi capacităţii de degradare; secreţie inadecvată de hormoni vasoactivi locali şi creşterea producţiei de radicali oxizi. *Tubulo-interstiţiale*: îngroşarea membranei bazale tubulare, atrofie tubulară, infiltrat inflamator, fibroză progresivă.

BIBLIOGRAFIE

1. Abe T., Tacheuchi K., Tsutsumi E., Taniyama Y., Abe K., Rat kidney tromboxane receptor: molecular cloning, signal transduction, and intrarenal expression localization, *J Clin Invest*, 1995, 96, 657-664.
2. Bauer C., Koch K.M., Scigalla P., Wieczorek P., *Erytropoietin-Molecular Physiology and Clinical Applications*, Ed. Marcel Dekker Inc., New York, 1993.
3. Cohen M.P., Ziyadeh N., Role of Amadori-modified nonenzymatically glicated serum proteins in the pathogenesis of diabetic nephropathy, *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7(2), 183-190.
4. Ferri C., Laurenti O., Bellini C., Faldetta M.R.C., Properzi G., Santucci A. et al., Circulating endhotelin-1 levels in lean non-insulin-dependent diabetic patients, *Am J Hypertens*, 1995, 8, 40-47.
5. Gambaro G., Baggio B., Role of glycosaminoglycans in diabetic nephropathy, *Acta Diabetol*, 1992; 29, 149-155.
6. Groggel G., Stevenson J., Hovingh P., Linker A., Border W., Changes in heparan sulphate correlate with increased glomerular permeability, *Kidney Int*, 1988, 33, 517-523.
7. Groop P.H., Viberti G.C., Elliott T.G., Friedman R., Mackie A., Ehnholm C. et al., Lipoprotein (a) in type 1 diabetic patients with renal disease, *Diabetic Med*, 1994, 11, 961-967.
8. Kontessis P.S., Jones S.L., Barrow S.E., Stratton P.D., Alessandrini P., De Cosmo S. et al., Effect of selective inhibition of thromboxane synthesis on renal function in diabetic nephropathy, *J Lab Clin Med*, 1993, 121, 415-423.
9. Mangili R., Bending J.J., Scott G.S., Lai L.K., Gupta A., Viberti G.C., Increased sodium-lithium countertransport activity in red cell of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy, *N Engl J Med*, 1988, 318, 146-150.
10. Mogyorosi A., Ziyadeh F.N., Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy, *Nephrol Hypertension*, 1996, 5, 243-253.
11. Mogyorosi A., Ziyadeh F.N., GLUT 1 and TGF-β the link between hyperglycaemia and diabetic nephropathy, *NDT*, 1999, 14, 2827-2829.
12. Myers B.D., Nelson R.G., Williams G.W., Bennettt P.H., Hardy S.A., Berg R.L., Loon N., Knowler W.C., Mitch W.E., For the Diabetic Renal Disease Study. Glomerular function in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus of recent onset, *J Clin Invest*, 1991, 88, 524-530.
13. Nakamura T., Ebihara I., Fukui M., Tomino Y., Koide H., Effect of a specific endhotelin receptor A antagonist on mRNA for extracellular matrix components and growth factors in diabetic glomerul, *Diabetes*, 1995, 44, 895-899.
14. Rossing P., Tarnow L., Nielsen F.S., Boelskifte S., Brenner B.M., Parving H.-H., Short stature and diabetic nephropathy, *BMJ*, 1995, 310, 296-297.
15. Serri O., Renier G., Intervention in diabetic vascular disease by modulation of growth factors, *Metabolism*, 1995, 44 (10), suppl 4, 83-90.

16. Sharma K., Jin Y., Guo J., Ziyadeh F.N., Neutralization of TGF-beta by anti-TGF-beta antibody attenuates kidney hypertophy and enhanced extracellular matrix gene expression in streptozotocin diabetic mice, *Diabetes*, 1996, 45, 522-530.
17. Solini A., Carraro A., Barzon I., Crepaldi G., Therapy with glycosaminoglycans lowers albumin excretion rate in non insulin dependent diabetic patients with macroalbuminuria, *Diab Nutr Metab*, 1994, 7, 304-307.
18. Soulis T., Thallas V., Youssef S., Advanced glycation end products and the receptor for advanced glycated end products localised in organs susceptible to diabetic microvascular injury: Immunohistochemical studies, *Diabetol*, 1997, 40, 619-628.
19. Sweeney F.P., Siczkowski M., Davies J.E., Quinn P.A. et al., Phosphorylation and activity of Na/H exhanger isoform 1 of immortalized lymphostic in diabetic nephropathy, *Diabetes*, 1995, 44, 1180-1185.
20. Tarnow L., Cambien F., Rossing P., Nielsen F.S., Hansen B.V., Parving H.-H., Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and diabetic microangiopathy, *Diabetol*, 1995, 38, A228.
21. Tarnow L., Pociot F., Hansen P.M. et al., Polymorphism in the interleukin-1 gene cluster and diabetic nephropathy, *J Am Soc Nephrol*, 1995, 6, A456.
22. Trevisan R., Viberti G.C., Genetic factors in the development of diabetic nephropathy, *J Lab Clin Med*, 1995, 126, 342-349.
23. Van den Born J., van Kraats A.A., Bakker M.A.H., Assmann K.J.M., van den Heuvel L.P.W.J., Veerkamp J.H. et al., Selective proteinuria in diabetic nephropaty in the rat is associated with a relative decrease in glomerular basement membrane heparan sulphate, *Diabetol*, 1995, 38, 161-172.
24. Vlassara H., Glycosylation avancée dans la néphropathie diabétique et le vieillissement, *Actualités néphrol*, 1995, 269-282.
25. Wolf G., Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease, *NDT*, 1998, 13, 1131-1142.
26. Yamamato T., Nakamura T., Noble N.A., Ruoslahti E., Border W.A., Expression of transforming growth factor-beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy, *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90, 1814-1818.
27. *** Preventing Progression of Diabetic Nephropathy, *Hospital Medicine*, 1999, 35 (2), 44-52.
28. *** The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent mellitus, *N Engl J Med*, 1993, 329-986.

NOUTATE

PROTECŢIA PACEMAKER-ELOR FAŢĂ DE SEMNALELE ELECTROMAGNETICE DE FRECVENŢĂ JOASĂ

Protecţia aparatelor medicale împotriva zgomotelor de natură electromagnetică este de strictă necesitate. O latură aparte este reprezentată de imunitatea necesară implantelor de tip pacemaker pentru a nu interfera cu semnale parazite. Autorii au realizat studii de detecţie a efectelor de disfuncţionalitate a pacemaker-elor în cazul prezenţei semnalelor electromagnetice nedorite. Studiile s-au realizat prin aplicarea de semnale de interferenţă de frecvenţă joasă de 50 Hz, 60 Hz, 10 KHz şi 25 KHz. Amplitudinea a fost variată de la 50mV până la 5 V vârf la vârf, ceea ce a coincis cu zgomotele reale întâlnite în practică. Rezultatele obţinute pe implant, au arătat modificări în frecvenţa generată, prin variaţii de perioadă de la 1,8 la 1,3 secunde. Studiile continuă pentru detectarea frecvenţelor critice perturbatoare pentru a putea deduce şi realiza o protecţie fizică cât şi electronică mai eficientă a implantului. (A. Hedjiedj, C. Goeury, M. Nadi, Immunity Pacemakers at Low Frequency Signals, *3rd International Conference on Bioelectromagnetism*, 2000, 75-76)

L. V. Boiculese

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

RĂSPÂNDIREA CANCERULUI ORAL - ARGUMENT PENTRU ACŢIUNI PREVENŢIONALE

Monica Mihaela Scutariu, Maria Voroneanu, Maria Ursache
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Semiologie Stomatologică şi Gerontostomatologie

THE GROWTH OF ORAL CANCER - ARGUMENT FOR SUPPORTING PREVENTIVE MEASURES (Abstract) : The development of knowledge in the field of cancer etiopathogeny over the last decades, of its clinic, of prevention and therapy, contributed to the less spectacular decrease of decrease of morbidity. Oral cancer, which stands for 4,5% of the total amount of neoplases, has seen a high death rate with the reproduction of its legitimate extension in the absence of early preventive measures. Awareness of characteristics concerning its geographical spreading, its distribution according to age and sex group, to hereditary or anatomical factors, and all these features are as many priorities for the initiation of preventive emergency measures. **Key words** : ORAL CANCER, PREVENTION

Bolile cronice, între care şi cancerul, sunt consecinţe ale unor afecţiuni acute sau a acţiunii factorilor endogeni, comportamentali sau de mediu. Ele domină tabloul morbidităţii şi mortalităţii în teoriile dezvoltate economic, fiind, însă, ţinute sub control prin programe de supraveghere şi prevenţie (1).

Estimările prezentate la Congresul Uniunii Internaţionale contra Cancerului (UICC) din 1998, au subliniat creşterea frecvenţei acestei patologii în ansamblu, de la 7,6 milioane cazuri noi în 1985, la peste 8,1 milioane după anii '90 (6).

Evoluţia morbidităţii prin boala canceroasă se corelează cu numeroase aspecte :

- complexitatea etiologiei bolii prin caracteristicile vieţii moderne care implică expunerea la variaţi factori de risc ;
- tendinţa de creştere a ponderii tabagismului, consumului de alcool, droguri, a comportamentului alimentar, stresului, ca determinanţi ai declanşării proceselor de carcinogeneză ;
- ameliorarea condiţiilor de depistare precoce şi diagnostic, ceea ce apropie estimările actuale referitoare la răspândirea acestei maladii, de cele reale ;
- extinderea cercetărilor şi îmbunătăţirea metodelor terapeutice care permit menţinerea în viaţă a unui număr mare de persoane diagnosticate cu cancer.

Cancerul oral reprezintă aproximativ 4,5% din total cancere şi provoacă 4,2% decese, procent ce se află în continuă creştere. Dacă depistarea este tardivă (leziuni > 2 cm), rata de supravieţuire scade dramatic.

Complexitatea etiologiei acestor forme de cancer, a manifestărilor clinice şi particularităţile epidemiologice (legate de incidenţa bolii, diferită după tipul histologic, vârstă, sex, zonă geografică, factori genetici), face dificilă nu numai terapia ţintită, dar şi prevenţia, în variatele ei etape.

Studiul cancerului oral constituie o prioritate, fiind de remarcat faptul că în cadrul acestor forme de boală multifactorială apar permanent date noi referitoare la implicarea unor determinanţi de risc a căror neutralizare este posibilă încă din etapa de preboală sau în fazele incipiente, posibil, reversibile.

RĂSPÂNDIREA CANCERULUI ORAL

Cancerul oral este unul din cele 10 tipuri de neoplazie frecvente în lume (tabel I).

Din punct de vedere al terminologiei elementelor anatomo-patologice şi clinice, dacă excludem pielea feţei, un procent considerabil de 80% din neoplasmul regiunii oro-faciale este reprezentat de carcinomul cu celule scuamoase ale mucoasei orale, limbă, buze.

Cea mai mare parte a procentului de 20% o constituie cancerul glandelor salivare şi oaselor mandibulei.

Răspândirea cancerului oral după zona geografică

Incidenţa la nivel mondial a cancerului oro-faringian este semnificativ mai crescută în ţările în curs de dezvoltare (290.000 cazuri/an în 1997) şi la valori apropiate de localizarea la nivelul esofagului (305.000 cazuri/an).

În zonele industrializate numărul cazurilor la ambele localizări este mult mai redus (130.000 cazuri pentru gură şi faringe ; 65.000 cazuri esofag), ceea ce face dovada caracteristicilor geografice şi etnice a acestor tipuri de cancer (3). În Bangladesh, India, Pakistan, Sri-Lanka, aceste tipuri de cancer sunt frecvente. Se estimează că aproximativ 1.000.000 noi cazuri de cancer oral sunt diagnosticate anual în Asia de sud-est şi în particular, în Bangladesh, Borneo, Cambodgia, India, Malaezia, Nepal, Pakistan, Singapore, Sri-Lanka, Thailanda, Vietnam. În afara acestor zone se mai semnalează incidenţe crescute şi în zone ca Brazilia, anumite regiuni ale Canadei, Franţa, Federaţia Rusă. În SUA, aproximativ 900.000 noi cazuri sunt

TABELUL I
Situaţia cancerului cu diverse localizări la populaţia mondială, în anul 1997 (OMS, 1998)

Localizare	**Decese (mii)**	**Cazuri**	
		incidente	**prevalente**
Trahee, bronhii, plămâni	1.050	1.090	4.456
Stomac	765	925	3.715
Colon şi rect	525	890	6.185
Ficat	505	510	1.415
Sân (la femei)	385	895	7.995
Esofag	355	370	1.135
Gură şi faringe	260	420	2.810
Prostată	235	460	3.505
Limfoame	225	375	2.740
Leucemie	215	260	1.565
Col uterin	195	425	3.955
Vezică urinară	140	3.000	2.330
Ovar	120	185	1.655
Rinichi	100	170	1.255
Corp uterin	65	160	1.425
Melanom malign	40	120	915
Alte tumori maligne	1.055	1.585	10.390
TOTAL	6.235	9.240	57.455

diagnosticate, având o localizare diferită la nivelul buzelor, limbii, văl palatin, gingie, mucoasa alveolară, bucală şi orofaringe (numai aceasta din urmă reprezintă 29.000 cazuri - 3,2%). Dintre 90.000 cazuri noi de cancer apărute în California, 3.100 (3,4%) sunt reprezentate de formele maligne, de cancer oral. Dacă neoplasmele nasofaringelui, laringelui, sinusurilor şi glandelor salivare ar fi totalizate cu cele ale zonei orale, aceste cancere, în ansamblul lor, ar reprezenta 5%.

În cazul cancerului oral, ca de altfel şi în alte tipuri de neoplazii, există o zonare geografică după diferitele grade de risc pentru dezvoltarea bolii.

Pentru regiunile cu risc înalt din Europa, incidenţa variază de la 10,4 cazuri la 17,2 cazuri/100.000 loc./an. În America, indicatorii sunt cuprinşi între 12,4-25 cazuri/100.000 loc./an, iar în regiunile asiatice: 13,2-18 cazuri/100.000 loc./an la bărbaţi şi 6,8-10,6 la femei.

Diferenţele mari în apariţia bolii după localizarea geografică sunt strâns corelate cu condiţiile demografice, repartiţia pe sexe a populaţiei şi expunerea la diverşi factori de risc generaţi de caracteristici de comportament, educaţie (tabagism şi modul de consum al tutunului) cât şi de cei ambientali (expunerea la radiaţii U.V., la riscul crescut de infecţie cu diverşi agenţi patogeni).

Răspândirea cancerului oral după vârsta şi sexul bolnavilor

Chiar dacă declanşarea acestui proces malign depinde de cumularea mai multor factori, vârsta constituie un element de prognostic. Astfel, la populaţia de peste 40 de ani, riscul creşte progresiv pentru majoritatea celor diagnosticaţi (95%) să se încadreze în grupa de ≥ 60 ani.

Extrapolând această constatare la condiţiile actuale de creştere a speranţei de viaţă, se poate aprecia că în următoarele decenii cazurile de cancer vor urma evoluţia ascendentă a numărului persoanelor de vârstă a III-a.

În ţările dezvoltate 98% din cazuri sunt peste vârsta de 40 ani, iar incidenţa medie creşte de la 3-4 la 100 cazuri/100.000 loc./an la vârstnicii de peste 75 de ani. În cea mai mare parte a ţărilor, cele mai multe forme de cancer oral sunt semnalate la indivizii consumatori de tutun încă din perioada adolescenţei (2). Cauza acestei prevalenţe la persoanele de peste 60 de ani ar putea rezulta în urma instalării proceselor de senescenţă, a modificărilor biochimice (nucleare, enzimatice) şi metabolice sub acţiunea, în timp îndelungat, a factorilor chimici, hormonali, infecţioşi, nutriţionali şi iritanţi.

După sexul pacienţilor, se remarcă o prevalenţă semnificativ mai crescută a cancerului oro-faringian (685.000 cazuri femei şi 2.005.000 bărbaţi) la bărbaţi, acest fapt fiind posibil ca urmare a consumului de tutun şi expunerea la radiaţii U.V. Această situaţie nu exclude o mortalitate la valori înalte şi la femei, prin acest tip de cancer (8).

Studiile efectuate în SUA demonstrează că tabagismul feminin creşte semnificativ procentul cazurilor de ***cancer oral*** (61%), ***esofagian*** (75%), ***pancreatic*** (34%), ***laringe*** (87%), ***a vezicii urinare*** (37%) şi ***rinichi*** (12%), asociate principalei localizări care este cea pulmonară (7). Cancerul laringian a devenit frecvent la femei în ultimul timp, ca urmare a extinderii epidemiei de tabagism. Raportul de masculinitate în nivelul mortalităţii prin cancerul laringian este încă de 10-20 la 1 pentru cele mai multe regiuni ale lumii, cu excepţia Canadei şi Angliei, unde este semnificativ defavorabil pentru femei (5-6 la 1), ca o consecinţă a tabagismului activ.

Cancerul gurii se poate prezenta în variate localizări: buze, limbă, gingii, mucoasa bucală, văl palatin, planşeu bucal şi orofaringe, la indicatori înalţi de prevalenţă în Asia S-E. Aceasta se datorează masticării tutunului sau obiceiul de a fuma prin introducerea părţii incandescente în cavitatea bucală. Consumul de ţigarete, pipă, ţigară,

creşte riscul de cancer oral la 85-90% dintre consumatorii care concomitent sunt şi mai mari consumatori de alcool, au o igienă buco-dentară mediocră şi o dantură defectuoasă.

În India (Bangalore), incidenţa cancerului oral la femei este mai mare decât la bărbaţi, situaţie semnalată şi în Madras. Comparativ cu această localizare sunt semnalate cazuri rare de cancer pulmonar. Cancerul esofagian este mai frecvent la femei ca urmare a asocierii tabagismului cu consumul în exces de alcool.

Răspândirea cancerului oral după localizarea procesului carcinogen

Limba este cea mai frecventă localizare a cancerului oral. Cancerul buzei a scăzut în mod evident, probabil ca urmare a utilizării agenţilor protectori (4). Datele Registrului Californian de Cancer relevă că 85% din total neoplazii orale sunt localizate la nivelul limbii, orofaringelui, planşeului bucal şi buzelor. Bărbaţii înregistrează o scădere importantă a cancerului buzelor (-31%), comparativ cu creşterea localizării la nivelul limbii (+12%) şi orofaringe (+16%) la femei. Un studiu efectuat la Universitatea din California, San Francisco (7) a subliniat că 80% dintre formele maligne au fost cele orofaringiene şi ale planşeului bucal; 59% la bărbaţi şi 41% la femei. Bărbaţii au înregistrat oricare tip de cancer, cu excepţia celui de la nivelul mucoasei bucale.

După vârstă, se remarcă o medie de 59 ani la bărbaţi, cele mai numeroase fiind depistate la vârste de peste 40 de ani (95%). Cancerul limbii a fost subdivizat ca localizare în 2/3 anterioare (73%) şi la bază (78%) (tabel II).

Răspândirea cancerului oral după caracteristicile genetice ale populaţiei

Factorul rasial, genetic influenţează răspândirea diferită a variatelor forme de cancer, în interiorul comunităţii umane. Rata mortalităţii la americanii negri este mai crescută decât la albi, mai ales pentru cancerul orofaringian. Acest fapt sugerează implicarea factorului genetic sau diferenţele de comportament şi condiţiile de viaţă. Astfel, cancerul nasofaringian este de 20-30 de ori mai frecvent în China, la populaţia autohtonă şi la comunităţile de emigranţi în zonele cu risc crescut.

Carcinogeneza orală are un caracter familial, dar mai redus decât în cazul altor localizări, factorii de mediu având o contribuţie particulară la declanşarea bolii. Nu a fost precizată încă localizarea anormalităţii cromozomiale care generează condiţiile de apariţie a cancerului oral.

MORTALITATEA PRIN CANCERUL ORAL

Cancerul oral are, în general, o evoluţie latentă, cu excepţia localizării la nivelul

TABELUL II

Repartiţia cancerului cu diverse localizări după vârstă, sex şi consumul de tutun (7)

Localizare	Prevalenţa localizare (%)	M : F	Vârsta (ani)		Tabagism (%)
			media	interval	
Limbă	30	1,4	57	19-86	82
Orofaringe	27	2,2	60	35-86	85
Baza limbii	23	1,4	60	39-91	90
Gingival	8	1,0	60	26-88	67
Mucoasa bucală	5	0,5	63	27-85	69
Buze	4	2,3	59	20-89	63
Palatul dur	3	0,9	49	15-76	55
TOTAL	100	1,4	59	15-91	82

buzelor. În ţările occidentale procentul mortalităţii diferă după localizare, respectiv 0,1% localizările intraorale, iar proporţia de supravieţuitori este de 80%, respectiv 30-40% (5).

Progresele terapeutice au fost înregistrate mai ales pentru tehnicile reconstructive, care au îmbunătăţit evident viaţa pacienţilor, cu toate că şansele de supravieţuire rămân minime.

Factorii de prognostic care influenţează durata perioadei de supravieţuire sunt:

- localizarea;
- mărimea leziunii în momentul diagnosticului;
- gradul de diferenţiere a leziunilor;
- invadarea lanţului ganglionar local şi prezenţa metastazelor in situ.

În România, lipsa unor Registre pentru Cancer face dificilă evaluarea reală a fenomenului în populaţia generală, în ansamblu şi după variate localizări. Mortalitatea prin tumori variază de la 123,3 decese/100.000 loc. în 1970 la 135,0 în 1980, 142,1 în 1990 şi cu o creştere evidentă încă din 1991 la 174,6 decese la 100.000 locuitori în 1998. Spre deosebire de alte ţări din Europa (200-220‰oo loc.), în România nivelurile sunt mai mici, dar cu o tendinţă de creştere şi cu rate mai mari în rural, la persoanele de sex masculin (tabel III).

TABELUL III

Evoluţia mortalităţii prin tumori maligne în România în perioada 1930-1994

	Mortalitatea la 100.000 locuitori	
	1930	1994
TOTAL	36,9	154,0
Masculin	38,2	172,4
Feminin	33,6	134,5
Urban	87,7	155,8
Rural	24,6	150,7

Particularitaţile bolii canceroase pe vârste şi creşterea importantă în ultimile decenii în România sunt justificate de:

- creşterea duratei vieţii populaţiei, ceea ce a oferit posibilitatea bolii canceroase să apară la vârste avansate, ca efect tardiv a unui complex de factori;
- apariţia, în ultimele 5 decenii, a noi factori cancerigeni prin industrializare şi poluare;
- extinderea în populaţie a unor comportamente cu risc carcinogen: tabagismul de la vârste tinere, abuzul de alcool, alimente conservate (industrializate), carenţa în legume/fructe;
- extinderea iradierii medicale diagnostice şi de circulaţie a substanţelor nucleare necontrolate, substanţe chimice în relaţie cu organismul uman prin alimente, medicaţie, extinderea schimbărilor de mediu şi a modului de viaţă/alimentaţie.

În România se remarcă creşterea mortalităţii pentru majoritatea localizărilor leziunilor canceroase, în ordinea frecvenţei lor fiind remarcat cancerul pulmonar, colo-rectal, laringian (la bărbaţi); cancerul mamar, colo-rectal, pulmonar, de corp uterin (la femei) (tabel IV).

TABELUL IV

Principalele forme de cancer în România şi repartiţia lor după sexul pacienţilor

Masculin		Feminin	
- pulmonar	++	- sân	+
- stomac	-	- col uterin	-
- colon, rect	+	- colon, rect	+
- prostată	±	- stomac	-
- pancreas	+	- pulmon	++
- laringe	+	- uter	+

CONCLUZII

Cancerul oral este unul din primele 10 tipuri de neoplazie care în 1997 înregistra o mortalitate de 260.000 decese, prevalenţa de 2.690.000 cazuri şi incidenţa 420.000 cazuri noi diagnosticate anual.

Repartiţia geografică a cancerului oral subliniază numărul mare de cazuri în ţările în curs de dezvoltare (290.000 cazuri/an în 1997), ca urmare a condiţiilor de expunere la variaţi factori de risc şi deficineţa metodelor de depistare precoce, prevenţie şi terapie.

Caracteristicile de răspândire ale cancerului oral după vârsta şi sexul pacienţilor subliniază prognosticul apariţiei mai frecvente a bolii la ≥60 ani, la bărbaţi (2.005.000 cazuri faţă de femei cu 685.000 cazuri).

Creşterea în ultimile decenii a tabagismului feminin, ca o caracteristică a actualei creşteri de consum de tutun, antrenează şi riscul de apropiere a patologiei între cele două sexe.

Factorul genetic poate fi considerat un element de risc individual, cancerul oral fiind mult mai frecvent la populaţia de rasă neagră şi asiatică.

Mortalitatea prin cancerul oral diferă după localizare, iar durata de supravieţuire de peste 5 ani a bolnavilor este variabilă (80-30%) în funcţie de precocitatea diagnosticului.

Aspectele de epidemiologie în cancerul oral completează noţiunile clinice, histologice, anatomo-patologice şi de terapie şi sunt utile pentru încercarea de reducere a acestei cauze morbide.

BIBLIOGRAFIE

1. Byers T., Mouchawar J., Mrks J. et al., The American Cancer Society challenge goals. How far can cancer rates decline in the US by the year 2015?, *Cancer*, 1999, 86 (4), 715-727.
2. Hansesn J., Common cancers in the elderly, *Drug Aging*, 1998, 13 (6), 468-478.
3. Moore M.A., Kunimato T., Park C.B., Cross-country comparisons of cancer mortality suggest the existence of differences in risk factors in eastern western Europe, *Eur J Canc Prev*, 1999, 8 (1), 67-71.
4. Morse D.E., Pendrys G.S., Trends in the incidence of lip, oral and pharyngeal cancer, *Oral Oncol*, 1999, 35 (1), 1-8.
5. Parkin D.M., Oisani P., Estimates of the morldwide mortality from 18 major cancer in 1985 - implication for prevention, *Int J Cancer*, 1993, 55, 891-903.
6. Schraub S., Epidemiologie des cancers dans le monde, *Conc Méd*, 1999, 12, 1, 24, 1930-1933.
7. Silverman S., Epidemiology, în *Oral cancer*, S. Silverman eds., 2nd edition, Ed. The American Cancer Society, New York, 1985, 2-7.
8. *** Burkitt's lymphoma, Winchester, Virginia, *MMWR*, 1997, 46 (29), 674-678.

NOUTATE

ACTUALITĂŢI ÎN REPLICAREA VIRUSULUI HEPATITEI G

Un nou flavivirus, VGB-C/VHG, a fost detectat la pacienţii cu boli cronice hepatice. Se ştie că ARN-VHG poate fi găsit la aproximativ 5% din donatorii de sânge din SUA. Cu toate acestea, există multe semne de întrebare privind implicarea lui în patologia hepatică. Situsurile de replicare a VHG rămân, de asemenea, sub semnul întrebării. Posibile situsuri de replicare virală au fost studiate folosind linii celulare şi/sau celule primare derivate din celulele limfoide umane, celule mieloide, hepatocite şi celule endoteliale. Pentru detectarea ARN viral, autorii au folosit reacţia de polimerizare în lanţ cu reverstranscripatază, iar pentru antigenele anti-E_2, metoda Western blot. Genomuri monocatenare negative ARN, reprezentative pentru replicarea virală, au fost detectate în *linii celulare limfoide* şi megacariocitoide, precum şi în celulele primare endoteliale. Totuşi, ARN viral şi antigenele anti-E_2 pot rămâne nedetectabile în nici una din liniile hepatocitare testate. Aceste rezultate indică faptul că locul replicării VGB-C/VHG nu este iniţial în hepatocite, ci în celulele hematopoietice şi/sau endoteliului vascular de la nivel hepatic. (Handa A., Brown K., GB virus C/hepatitis G virus replicates in human haematopoietic cells and vascular endothelial cells, *J Gen Virol*, 2000, 81, 2461-69.)

Mihaela Grigoriu-Merchez

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

IMPLICAŢII TOXICOLOGICE ALE UNOR TOXICE MINERALE PREZENTE ÎN ALIMENTE

Elena Butnaru, Maria Proca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Toxicologie

TOXICOLOGICAL IMPLICATIONS OF THE MINERAL TOXICS FROM FOOD (Abstract): For man food represents a need, a fundamental right and an important condition for man's health. The diseases caused by contaminated food are a problem of public health especially due to the fact that these are generally underestimated. Food represents a major source of chemical pollution with metals for the human body. Among the metals with a toxic potential which contaminate the food, the most important ones are: lead, mercury, cadmium, cobalt, selenium and aluminum. The toxicity of these metals is due to the cumulative effect through a continuous absorption of small quantities; the metals are retained in the organism because of the binding capacity of the proteins and the perturbation of the renal elimination. The harmful effect appear only after the accumulation reaches the toxic limit. For example in case of lead, the blood concentration varies between large limits of 10-40 μg/ 100ml, concentration there appear the indication of saturnism. All metallic ions which are in excess in the organism act toxically on some tissues and organs, they interfere with distinct enzymatic processes, they affect the central nervous system, they disturb the electrolytic balance of the body. The food poisoning with polluting metalloids is generally chronic (the biological effects are more difficulty discovered) except methyl mercury which produced diseases and deaths en masse.

Key words: FOOD, TOXIC METALS, CUMULATIVE EFFECT.

Alimentul constituie o necesitate pentru om, un drept fundamental şi o condiţie importantă pentru sănătatea omului. Bolile determinate de alimente contaminate reprezintă o problemă de sănătate publică mai ales ca urmare a faptului că acestea sunt în general subevaluate.

Alimentele constituie o sursă majoră de poluare chimică cu metale a organismului uman. Cele mai reprezentative metale ce contaminează alimentele sunt: plumbul, mercurul, cadmiul, cobaltul, seleniul şi aluminiul.

Posibilităţile de contaminare cu metale a alimentelor sunt următoarele:

Tehnologia alimentară – pe parcursul unor operaţii simple (casnice) sau în lanţ (industriale) de preparare, stocare, conservare, distribuire; alimentele pot fi contaminate cu metale provenite din aparatură, veselă, aditivi alimentari.

Sursa geologică: creşterea plantelor pe soluri bogate în mod natural în metale, determină încărcarea lor cu acestea.

Tehnologia agricolă – folosirea substanţelor fitofarmaceutice anorganice sau organominerale pe bază de plumb, arsen, zinc, sau a fertilizanţilor impurificaţi (de exemplu cadmiu în superfosfaţi).

Poluarea industrială: culturile agricole, păşunile pot fi contaminate cu metale din industriile miniere din jur; în mod similar sunt intoxicate flora şi fauna acvatică.

Un mare pericol pentru om îl reprezintă concentrarea metalelor toxice de-a lungul lanţurilor alimentare. Circulaţia metalelor cuprinde două tipuri de lanţuri ciclice - primul ciclu implică circulaţia lor în toată biosfera, dar şi apele reziduale, ploile şi activitatea vulcanică, iar al doilea ciclu sugerează schimbul de metale pe linie alimentară (Fig. 1).

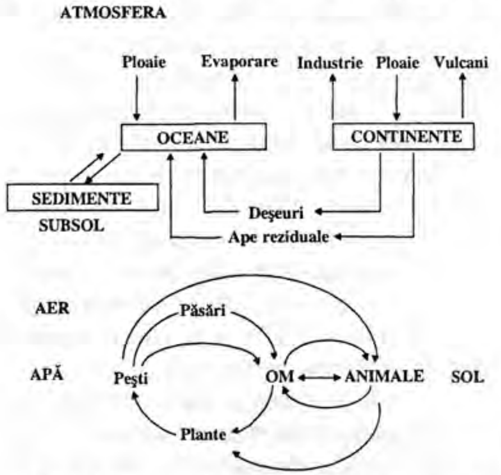


Fig. 1. Lanţuri ciclice în natură. Circulaţia metalelor pe pământ.

Modificarea prin poluare a unei ramuri sau componente a unui ciclu are repercusiuni asupra întregului ciclu amplificând consecinţele biologice şi toxicologice.

Gravitatea fenomenului toxic este dependentă de: natura, cantitatea, şi forma chimică sub care se găseşte metalul în produsul alimentar; ponderea pe care alimentul contaminat o deţine în structura meniurilor; rezistenţa organismului şi efectul sinergic sau antagonic al altor contaminanţi chimici.

Toleranţa individuală, atât de variabilă în faţa unei aceleiaşi noxe chimice este profund influenţată de polimorfismul genetic. Sexul, vârsta, greutatea corporală, ritmul circadian precum şi graviditatea, efortul fizic, fumatul şi consumul excesiv de alcool influenţează efectul nociv al acestor compuşi explicând variaţiile individuale.

Un alt factor important care influenţează toxicitatea metalelor este stresul. Pătrunderea toxicelor minerale într-un organism stresat determină o vulnerabilitate crescută prin continua solicitare de substraturi bioenergetice, interferente cu formarea fosfaţilor macroergici şi apariţia de rezistenţă scăzută (Fig. 2).

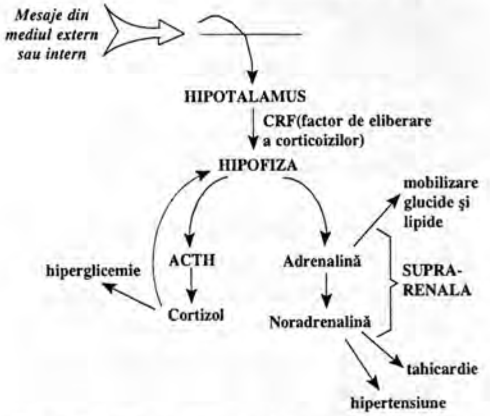

Mesaje din mediul extern sau intern
HIPOTALAMUS
CRF(factor de eliberare a corticoizilor)
HIPOFIZA
mobilizare glucide şi lipide
ACTH
Adrenalină
SUPRA-RENALA
hiperglicemie
Cortizol
Noradrenalină
tahicardie
hipertensiune

Fig. 2. Secvenţa principalelor reacţii în stres.

Toxicitatea metalelor se datorează efectului cumulativ prin absorbţia continuă a unor cantităţi mici - metalele sunt reţinute în organism - datorită capacităţii de legare cu proteinele sau a perturbării eliminării renale.

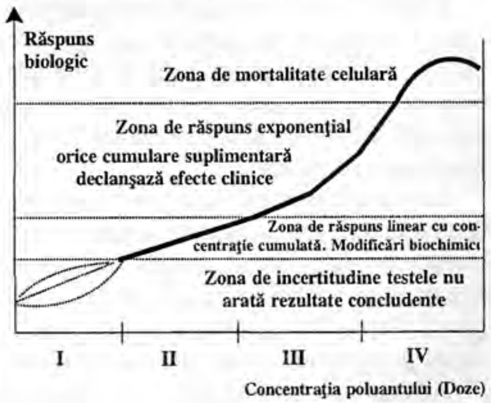


Fig. 3. Acţiunea complexă a ionilor metalici asupra organismului.

Relaţia dintre concentraţia toxicelor minerale, prezente în alimente şi efectul biologic este ilustrată în figura 3. Se observă schimbarea pantei curbei descrise în funcţie de cumularea unei anumite concentraţii şi mai ales răspunsul exponenţial la atingerea unui anumit nivel. Spre exemplu în cazul plumbului concentraţia sanguină variază în limite destul de largi între 10-40 μg/100 ml, dar la concentraţii de 70 μg/ 100 ml apar simptomele de saturnism (6, 9).

Plumbul pătruns în organism provine în mod obişnuit din alimente (10-40 μg), apă (10 μg) şi aer (20 μg).

Conform regulamentelor O.M.S./F.A.O doza zilnică admisă la om este de 1 ppm plumb.

La ingerarea zilnică de 1 mg plumb, apare pericolul de intoxicaţie. Pătruns în sânge plumbul se leagă de proteinele plasmatice şi de alţi constituenţi ai organismului inhibând şi denaturând structural proteinele cu activitate funcţională şi metabolică. Plumbul intervine în metabolismul hemoglobinei. După cum au arătat cercetătorii bulgari Ribanov şi Benov plumbul în concentraţii foarte mici denaturează hemoglobina producând chiar chemiluminiscenţă datorită activării oxigenului, fapt determinat de efectul inhibitor al superoxid-dismutazei şi catalazei.

Efectul hemolitic al plumbului este asociat cu producere de peroxizi, cu inhibarea biosintezei hemoglobinei în etapele iniţiale, ceea ce explică creşterea semnificativă a excreţiei urinare de acid δ-aminolevulinic în intoxicaţia cu plumb.

Intoxicaţia cronică (saturnismul) se evidenţiază clinic prin următoarele manifestări: astenovegetative (astenie, cefalee, iritabilitate alternând cu apatie, parestezii ale extremităţilor), dispeptice (anorexie, colici, constipaţie) şi pseudoreumatice (dureri articulare).

Acumularea de plumb în timpul sarcinii are diferite efecte negative asupra fetusului şi noului născut: creşte riscul de avort cu 60% ; creşte frecvenţa nou-născuţilor morţi ; se constată o întârziere a dezvoltării intrauterine şi celei postnatale, ca şi o incidenţă crescută a anomaliilor neurologice, a convulsiilor şi macrocraniilor începând cu al III-lea trimestru de sarcină.

Dezechilibrul alimentar prin carenţa în fier şi proteine intensifică reţinerea de plumb în ficat, rinichi şi oase, iar carenţa în calciu antrenează o creştere a fracţiunii mobile de plumb. Aceşti factori nutriţionali explică parţial frecvenţa mărită a saturnismului la copii malnutriţi.

Din cele prezentate rezultă că organismul are resurse modeste de apărare. În cazul intoxicaţiei cu plumb utilizarea agenţilor chelatori (edetamin) este eficientă dacă se acţionează rapid după intoxicare (2, 9).

Mercurul este unul dintre poluanţii majori chimici ai alimentelor.

Se apreciază că, în prezent, activităţile industriale şi agricole sunt răspunzătoare de producerea de peste 5.000 t deşeuri anual, care ajung în mări şi oceane. Intoxicaţiile cu mercur se produc prin:

- *ingerare de peşte şi scoici contaminate* (doza zilnică mai mare de 0,4 μg mercur/ kg): cazul „Minamata" este un exemplu de „efect de bumerang" - 1000 de intoxicaţi cu 200 decese ; cazuri similare prin consumare de peşte contaminat cu metilmercur s-au semnalat în Suedia, SUA, Canada ;
- *utilizarea fungicidelor organomercurice :* Irak - 5000 cazuri de intoxicaţi cu 300 decese (pâine preparată din cereale tratate) ; episoade similare în Mexic, Guatemala, Arabia Saudită. În Suedia s-au semnalat cazuri de intoxicaţii la om prin consumarea de păsări hrănite cu seminţe tratate cu compuşi organomercurici.

Metilmercurul - derivatul cel mai toxic - otravă cu acţiune cumulativă se absoarbe în întregime la nivelul aparatului digestiv. El se răspândeşte destul de uniform în toate organele, dar prezintă un tropism pronunţat pentru SNC, hematii, ficat, rinichi.

După Petering şi Tepper - timpul de semiviaţă este de 70-80 zile ; creierul reţine 10%, ficatul 50% , sângele 1%, iar hematiile au o concentraţie de 10 ori mai mare decât plasma (6).

Eliminarea renală se face prin complexare cu tioli ca cisteina (valori normale 0-40 μg/l)

În *intoxicaţia cronică* (hidrargirismul) în prima fază apar modificări de comportament (apatie cu perioade de irascibilitate), depresiune cuprinsă în termenul de „eretism mercurial", urmate de tulburări nervoase (tremurături ale degetelor, pleoapelor şi buzelor, tulburări de vedere, ataxie, disfagie), tulburări digestive (stomatită, anorexie) uneori nefrită iar în stare avansată caşexie.

Mercurul prezintă şi un risc crescut pentru fetus şi celulele germinale. S-a stabilit că în hematiile noului-născut concentraţia în metilmercur este cu 20-30% mai mare decât în cele ale mamelor.

Comitetul de experţi FAO/OMS a fixat doza săptămânală tolerabilă de 0,3 mg mercur.

Intoxicaţia cu mercur se tratează cu substanţe chelatoare de tip dimercaptopropanol (DMP, BAL), DL-penicilamină, β,β-dimetilcisteină (2,8).

Cadmiul este considerat în prezent unul din cele mai toxice metale. El a fost „lansat" pe lista poluanţilor în 1968 în Japonia în urma contaminării fluviului Jintsu cu reziduuri industriale cu conţinut crescut în cadmiu şi consumarea de apă potabilă cu producerea unei boli specifice „itai-itai" descoperită de medicul japonez Noburo Hagino. În traducere acesta înseamnă „vai-vai" şi se manifestă prin dureri puternice ce apar de la extremităţile membrelor în tot corpul. De asemenea, se produc modificări ale structurii osoase cu tasarea corpului ajungând la dimensiuni extrem de mici.

Principala cale de pătrundere a cadmiului în organism o reprezintă produsele alimentare: brânză, unt, carne, peşte, sare, cereale, fructe, pâine şi vin.

Toxicitatea cadmiului se explică prin: concentrarea lui în ficat şi rinichi, eliminarea extrem de lentă, legarea de proteine sub formă de cadmiu-metalotioneina depozitată în rinichi, cu timpul de semiviaţă de 15 ani ; antagonismul cadmiu-zinc prin înlocuirea zincului în structura unor enzime specifice (anhidraza carbonică, peptidaze) şi interferarea cadmiului în absorbţia zincului, calciului şi cuprului.

Efectele toxice apar când se ingeră zilnic 40-50 μg cadmiu şi constau în : greţuri, vărsături, diaree, anorexie, insomnie ; iar la concentraţii de 400-500 μg cadmiu zilnic efectele toxice se manifestă prin : nefrotoxicitate, ateroscleroză, hipertensiune, cancer de prostată şi proteinurie (1,6).

Efect protector faţă de intoxicaţia cu cadmiu o au unele substanţe ca : dimercaptopropanolul, selenitul, cisteina, acidul ascorbic şi zincul (6,8).

Cobaltul sub formă de săruri : acetat, clorură, sulfat, adăugat în cantitate crescută ca agent de spumare a berii, a generat cazuri de miocardiopatii grave deseori mortale la marii consumatori. Cazurile au fost semnalate în Belgia Canada şi SUA. Excesul de cadmiu se mai poate manifesta prin policitemie şi prin scăderea concentraţiei de seleniu din ţesuturi (acesta fiind necesar activităţii unor enzime)(2).

Seleniul este cofactor al glutation-peroxidazei (Rotruck, Pope, Ganther, 1970). Concentraţia optimă de seleniu în ser este de 0,1 mg/l ; iar concentraţii de 0,6 mg/l în sânge indică o expunere îndelungată la acest oligoelement (1,8).

Factorii care influenţează nivelul seleniului în sânge sunt : consumarea de produse alimentare bogate în seleniu (drojdie de bere, peşte, carne de vită, porc şi pui, ouă, nuci de Brazilia) ; forma de ingerare (seleniţi, seleniaţi, selenometionină) ; deficienţa de vitamină E şi sulfaţi în dietă (măresc toxicitatea cronică a seleniului) ; expunerea la mercur şi cadmiu şi prezenţa unei maladii grave (4).

Academia Naţională de Ştiinţe din SUA a fixat ca limite normale pentru adulţi 50-200 μg seleniu/zi.

Studii epidemiologice efectuate în vestul Chinei (Foster, Sumar - 1997) au arătat că la doze de 900 μg seleniu/zi apar modificări morfologice la nivelul unghiilor şi degetelor de la mâini (5). Cazuri de intoxicaţii cronice (selenioza) au fost observate la persoanele care au consumat plante cultivate pe soluri bogate în seleniu; după o perioadă de 10 ani (5000 μg seleniu/zi) au apărut: deformarea unghiilor, alopecie, leziuni ale pielii, căderea dinţilor, parestezii şi hiperreflexie. (Schubert, Holden, Wolf, 1987) (10). Seleniul are şi efect toxic asupra embrionului, fetusului şi noului-născut (1,8).

Efectul cariogen a fost constatat la copiii din SUA (Oregon, Wyoming). Incidenţa cariilor fiind corelată cu excreţia urinară de seleniu şi cu conţinutul în seleniu din alimentele consumate (carne, lapte, ouă).

Aluminiul. Toxicitatea acestui element a fost recunoscută în lumea medicală în 1975, prin apariţia unei encefalopatii mortale datorată acumulării în creier a unei concentraţii mari de aluminiu. Ingestia zilnică de aluminiu este estimată la 10-40 mg (prin meniurile alimentare 8,2-11,5 mg).

Intoxicaţiile alimentare cu aluminiu se produc prin: folosirea fosfaţilor acizi de aluminiu şi sodiu în patiserie; sărurilor alcaline de aluminiu în tehnologia brânzeturilor; ustensilelor şi ambalajelor din aluminiu; consumarea de produse alimentare bogate în aluminiu (soia - 12 mg/kg; mazărea verde 6 mg/kg; carnea de pui 5 mg/kg; ceai 400-600 mg/kg) şi poluarea mediului.

Toxicitatea aluminiului se explică prin concentrarea lui sub formă de fosfat de aluminiu insolubil care se depozitează în organe bogate în lizozomi (ficat, creier, inimă). Aluminiul se elimină lent pe cale renală şi suferă un proces de concentrare în lizozomi sub acţiunea fosfatazelor acide. Acest fenomen a fost pus în evidenţă prin spectrele de raze X.

Aluminiul este implicat în: decalcifiere osoasă cu fracturi spontane, leziuni hepatice şi cardiace, anemii şi disfuncţii ale glandei paratiroide şi demenţe senile (6,8).

Observarea unei concentraţii crescute de aluminiu în creierul pacienţilor ce au suferit de boala Alzheimer a sugerat eventuala implicare a acestui element în etiologia bolii.

OMS-ul în cadrul „Programului pentru securitatea substanţelor chimice” pe baza studiilor efectuate de Markesbery, Lowell (1993); Candy, Byertness, Edwartson (1995) a publicat următoarele: "Nu se poate spune că aluminiul stă la baza maladiei Alzheimer" (3,7).

Prezenţa în alimente a toxicelor minerale amintite, în concentraţii peste limitele admise, prezintă un factor de risc pentru sănătatea omului.

BIBLIOGRAFIE

1. Berceloux D.G., Nonferrous Metal monographs, *J Tox Clin*, 1999, 37, (2), 145-173.
2. Cotrău M., *Alimentaţia şi riscuri de intoxicaţie în industria chimică*, Ed. M.I.Ch., Bucureşti, 1984.
3. Candy J.M. et al., Aluminosilicates and Senile Plaque Formation in Alzheimer's Disease, *Lancet*, 1997, 1, 354-357.
4. Dreher G.B., Finkelman R.B., Selenium Mobilization in a Surface Coal Mine, Powder River Bazin., *Epviron Geol Water Sci*, 1992, 19, 155-169.
5. Foster L.H., Sumar S., Selenium in Health and Disease: A review, *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1997, 37, 211-228.
6. Friberg L., *Handbook of the Toxicology of Metals*, Ed. Elsevier, New York, 1986.
7. Markesbery W.R. et al., Instrumental Neutron Activation Analysis of Brain Aluminium in Alzheimer Disease and Aging, *Ann Neurol*, 1995, 10, 511-516.
8. Niesink R.J.M., de Vries J., Hollinger M.A., *Toxicology Principles and Aplications*, Ed. CRC Press, New York, 1996.
9. Olinescu R., Greabu M., *Mecanisme de apărare a organismului împotriva poluării chimice*, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1990.
10. Schubert A., Holden M.M., Wolf W.R., Selenium Content of a Core Group of Foods Based on a Critical Evaluation of Published Analytical Data, *J Am Diet Assoc*, 1987, 87, 285-299.

ARTICOLE ORIGINALE

TUBERCULOZA LA COPII ÎN JUDEŢUL IAŞI 1998 - 1999

Verona Mihai, C. Grigoraş, T. Mihăescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Pneumoftiziologie

TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN IASI COUNTY 1998 - 1999 (Abstract): We found in Iasi county 42 new tuberculosis (TB) cases in children in 1998 and 65 new tuberculosis cases in 1999. This enrolls on the ascendent side of the new cases curve in the last years where 1999 represants the peak (35.7 $^{0}/_{0000}$ incidence). The most frequents localizations were in the lungs: 62 % of the cases in 1998 and 70.77 % of the cases in 1999. This was bacteriologically confirmed in sputum exam only in 3.7 % of the cases in 1998 and in 6.5 % of the cases in 1999. Gastric suctions samples identified Koch bacillus in 8.9 % of the cases to whom it was performed. Radiologically, unilateral lymph nodes enlargement was found in 62.6 % of the pulmonary TB. Among extrapulmonary forms we found most often pleuresis (19 % of the cases in 1998 and 10.76 % of the cases in 1999). A spectacular enhancement of the association HIV-TB was revealed: 3 cases (7.14 %) in 1998 and 11 cases (16.92 %) in 1999. In 1998, 92.4 % of the cases were evaluated as having as for the final treatment period but in 1999 only 65 % of the cases had succeeded by the time we finished our study maybe because of the growing ratio of the interrupted treatment and deaths in HIV positive children. We may conclude from epidemiological point of view we found the same dynamic in tuberculosis to children as for adults. **Key words:** TUBERCULOSIS IN CHILDREN, HIV/AIDS - TB ASSOCIATION.

INTRODUCERE

Tuberculoza (TB) este boala infecto-contagioasă cu cea mai largă răspândire mondială. Aproximativ 1/3 din populaţia lumii (2 miliarde) este infectată cu bacilul Koch (BK) (3).

Deoarece infecţia cu BK a majorităţii copiilor este determinată de contactului cu adulţii afectaţi de tuberculoză, epidemiologia bolii la copil urmează aceeaşi tendinţă ca şi la adult.

Cauzele cele mai importante pentru resurgenţa recentă pe plan mondial a tuberculozei pediatrice includ: creşterea migraţiei populaţiei, creşterea rezistenţei la tuberculostatice (1,2), accesul dificil la resursele sanitare şi infrastructura publică de sănătate inadecvată prevenirii bolii la copii.

În fiecare zi, aproximativ 500 copii mor în lume prin tuberculoză, boala afectând cu precădere sugarii şi adolescenţii, mai frecvent sexul feminin (3).

În fiecare an formele severe de tuberculoză - meningită şi miliară - determină decesul pe plan mondial a peste 170.000 de copii.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost studiat un lot de 107 copii cu tuberculoză, cu vârsta 0-14 ani, înregistraţi în registrul districtual în 1998-1999 (42 cazuri în 1998, 65 cazuri în 1999) din punct de vedere al repartiţiei pe sexe, grupelor de vârstă, mediului de provenienţă, localizării leziunilor, formelor radiologice, confirmării bacteriologice şi evaluării după tratamentul specific. S-a urmărit, deasemeni, la cazurile studiate corelaţia între tuberculoză şi infecţia HIV/SIDA.

REZULTATE

În judeţul şi municipiul Iaşi indicatorii epidemiologici reflectă aceeaşi dinamică înregistrată la nivel mondial.

Datele statistice cu privire la numărul de cazuri noi raportate în intervalul 1988-1999 la copii sunt prezentate în tabelul I:

TABELUL I
Incidenţa cazurilor noi de tuberculoză în judeţul şi municipiul Iaşi 1988-1999

An	Cazuri noi de TB în jud.Iaşi (%ooo)	Cazuri noi de TB în mun.Iaşi (%ooo)
1988	7,5	7,1
1989	10,7	12,1
1990	11,9	18,2
1991	9,3	13,4
1992	13,9	15,5
1993	14,4	12,4
1994	16,7	15,8
1995	16,9	13,6
1996	30,3	19,9
1997	24,9	14,1
1998	23,1	15,8
1999	35,7	24,9

Dacă anul 1999 este considerat vârful incidenţei tuberculozei la copil, atât în judeţul cât şi în municipiul Iaşi, rata deceselor pare a se menţine la o valoare constantă: 0,5%ooo loc. în 1998 şi 1,6%ooo loc. în 1999.

Cele mai frecvente localizări au fost cele pulmonare: 62% din totalul cazurilor în 1998 (fig.1) şi 70,77% în 1999 (fig.2).

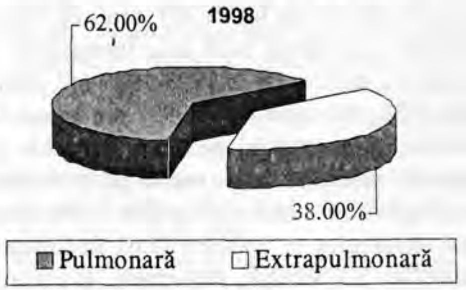


Fig. 1. Repartiţia cazurilor de tuberculoză după localizarea leziunilor - 1998

Repartiţia pe sexe a tuberculozei pulmonare diferă: 63% la sexul feminin faţă de 37% la sexul masculin în 1998, pentru ca în 1999 valorile incidenţei în funcţie de sex să aibă tendinţa de egalizare: 56% la sexul masculin faţă de 44% la sexul feminin, cu predominanţa mediului rural faţă de cel urban.

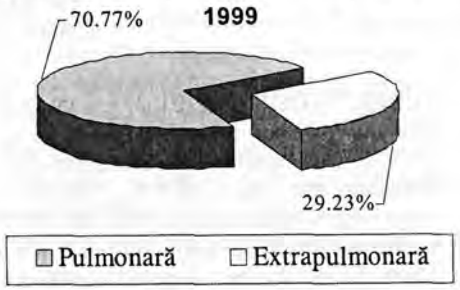


Fig. 2. Repartiţia cazurilor de tuberculoză după localizarea leziunilor-1999

În 1998, repartiţia pe grupe de vârstă a tuberculozei arată un vârf către intervalul 12-13 ani atât la sexul masculin cât şi la sexul feminin (fig.3).

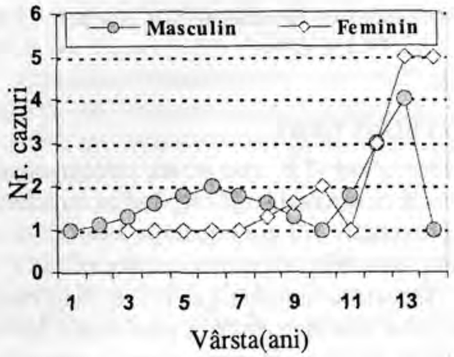


Fig. 3. Repartiţia pe grupe de vârstă a cazurilor în 1998.

În 1999, repartiţia pe grupe de vârstă are două vârfuri: intervalul 0 - 2 ani şi intervalul 9 - 12 ani pentru ambele sexe (fig.4).

Majoritatea cazurilor au cicatrice BCG prezentă (76%). Cazurile fără cicatrice BCG sau scar dubios corespund, în 1999, grupelor de vârstă de maximă incidenţă.

Confirmarea bacteriologică a diagnosticului nu a fost posibilă decât în 3,7% din cazuri în 1998 şi în 6,5% din cazuri în 1999. Aspiratul gastric matinal identifică prezenţa BK în 8,9% din cazurile la care a fost practicat.

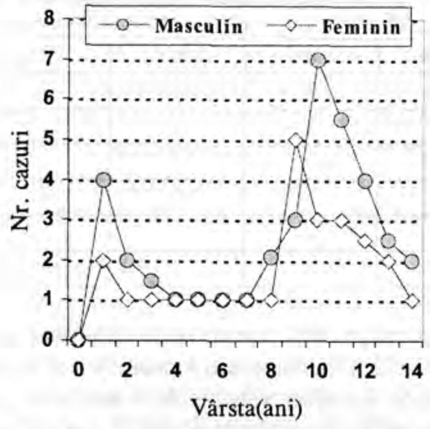


Fig. 4. Repartiţia pe grupe de vârstă a cazurilor în 1999.

Forma radiologică predominantă a fost adenopatia hilară unilaterală - 62,6% din cazuri. Celelalte aspecte radiologice au fost întâlnite mai rar: adenopatie hilară bilaterală 7,4% din cazuri, adenopatie cu infiltrate tip complex primar 11% din cazuri, infiltrate/opacităţi fără adenopatie 7,4% din cazuri, miliara 7,4% din cazuri (fig.5).

Dintre formele extrapulmonare, localizarea pleurală a fost cea mai des întâlnită atât în 1998 (19% din cazuri) cât şi în 1999 (10,76% din cazuri) urmată de localizarea ganglionară (4,7% cazuri în 1998 şi 9,2% cazuri în 1999) celelalte forme (meningiană, osteoarticulară, urogenitală, cutanată) fiind mai puţin întâlnite (Tabelul II).

Dacă repartiţia pe sexe sau pe mediul de provenienţă nu aduce date semnificative, repartiţia pe grupe de vârstă arată preponderenţa pleureziilor către intervalul 10-14 ani (7 cazuri), meningitele tuberculoase sunt întâlnite mai ales în intervalul 1-9 ani iar formele ganglionare manifestă predilecţie pentru intervalul 10-14 ani (Tabelul III)

TABELUL II
Localizările extrapulmonare ale tuberculozei la copii în jud. Iaşi 1998-1999

An	Nr.total cazuri	Localizare	Nr. Cazuri
1998	16 (38%)	Pleurală	8 (19%)
		Osteoarticulară	3 (7,14%)
		Meningiană	2 (4,7%)
		Ganglionară	2 (4,7%)
		Urogenitală	1 (2,35%)
1999	19 (29,23%)	Pleurală	7 (10,76%)
		Osteoarticulară	2 (3%)
		Meningiană	3 (4,61%)
		Ganglionară	6 (9,23%)
		Cutanată	1 (1,53%)

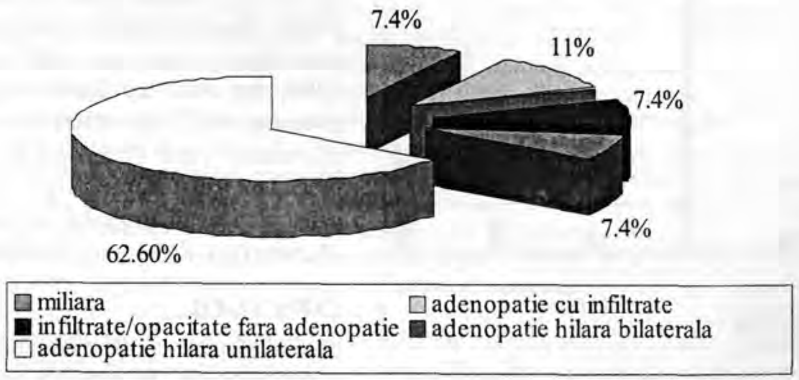


Fig. 5. Repartiţia cazurilor de tuberculoză pulmonară după forma radiologică

TABELUL III

Repartiţia pe grupe de vârstă a localizărilor extrapulmonare

Localizarea Extrapulmonară	Grupa de vârstă - nr. cazuri					
	1-4 ani		5-9 ani		10-14 ani	
	1998	1999	1998	1999	1998	1999
Pleurală	1	-	2	4	5	3
Meningeală	1	1	-	2	1	-
Osteoarticulară	1	1	-	-	2	1
Ganglionară	-	1	-	1	2	4
Urogenitală	1	-	-	-	-	-
Cutanată	-	-	-	1	-	-

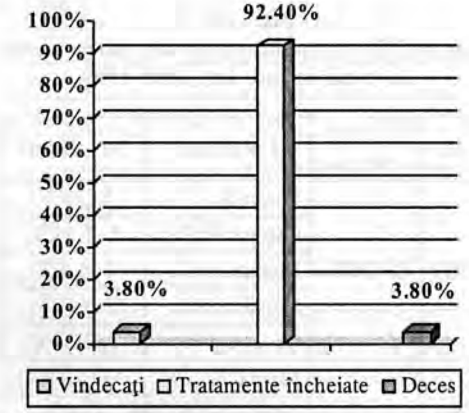


Fig. 6. Evaluarea rezultatelor tratamentului în 1998

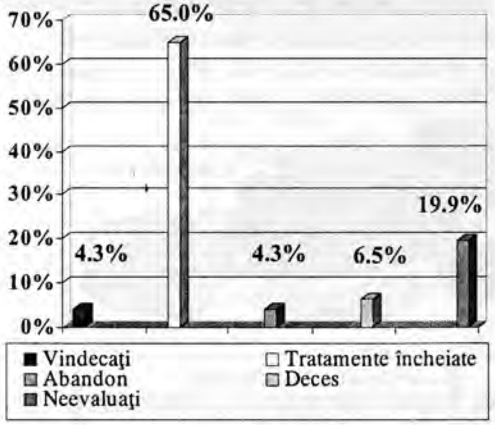


Fig. 7. Evaluarea rezultatelor tratamentului în 1999

Dacă în 1998, tratamentele încheiate reprezintă 92,4% din totalul cazurilor evaluate (fig.6) în 1999 rezultatele înregistrate nu sunt deloc satisfăcătoare (fig.7). Astfel rata tratamentelor încheiate a fost de doar 65%. Un alt aspect nesatisfăcător îl reprezintă şi apariţia cazurilor de abandon (4,3%) , un mare număr de pacienţi rămânând neevaluaţi (19,9%) la data efectuării studiului.

O uşoară creştere o înregistrează rata deceselor (3 cazuri în 1999) majoritatea la copii cu SIDA.

TUBERCULOZA ASOCIATĂ HIV/SIDA LA COPIL 1998-1999

Se constată o creştere semnificativă a numărului de cazuri de tuberculoză la copil asociate infecţiei HIV/SIDA de la 3 cazuri (7,14%) în 1998 la 11 cazuri (16,9%) în 1999. Localizarea predominantă a fost pulmonară şi doar câte un singur caz, atât în 1998 cât şi în 1999, au avut localizare extrapulmonare (meningeană). Majoritatea cazurilor provine din mediul rural (7 cazuri) şi afectează cu precădere sexul feminin (11 cazuri). Toate cazurile aparţin grupelor de vârstă 5-9 ani (3 cazuri) şi 10-14 ani (8 cazuri).

CONCLUZII

Studiul efectuat confirmă tendinţa ascendentă a ultimilor ani în ceea ce priveşte tuberculoza copilului atât din punct de vedere al incidenţei cât şi din punct de vedere al gravităţii cazurilor, tendinţă în concordanţă cu creşterea cazurilor de tuberculoză ale adultului atât pe plan naţional cât şi pe plan mondial. Cu toate acestea tuberculoza copilului are câteva particularităţi care o deosebesc de cea a adultului: există o neconcordanţă între numărul cazurilor raportate şi numărul cazurilor reale deoarece nu există un „gold standard" pentru diagnostic, simptomatologia este frustă şi nespecifică şi lipsesc echipamentele necesare, examenul bacteriologic al sputei confirmând rareori prezenţa bacilului Koch.

Asistenţa medicală în reţeaua de ftiziopediatrie este diferit organizată de la un teritoriu la altul. Deşi tuberculoza copilului are o influenţă limitată în epidemiologia bolii în comunitate, copiii fiind rareori surse de infecţie pentru contacţi, ea reprezintă un marker pentru o transmisie recentă şi progresivă a infecţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Cantwell M.F., Snider D.E.J.R., Cauthen G.M., Onorato M., Epidemiology of tuberculosis in the United States 1985 - 1992, *JAMA*, 1994, 272, 535-539.
2. Pablos-Mendez A., Raviglione M.C., Laszlo A., Binkin N., Reider H.L., Bustero F., Cohn D.L., Lambregts-VanWeezenbeek C.S.B., Kim S.J., Chaulet P., Nunn P., Global surveillance for antituberculosis-drug resistance 1994 - 1997, *N Eng J Med*, 1998, 338, 1641-1649.
3. ***, Tuberculosis and Children: The Missing Diagnosis, Special Supplement, *Child Health*, 1996.

NOUTATE

REZULTATELE TRATAMENTULUI CU ETANERCEPT (ENBREL) - ANTAGONIST AL FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ (TNF) - LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ AVANSATĂ

Studii anterioare arătaseră că antagonismul citokinelor poate fi ţinta patogenică a unor substanţe cu potenţial terapeutic în insuficienţa cardiacă avansată. Etanercept (Enbrel), inhibitorul factorului de necroză tumorală, inactivează *in vitro* şi *in vivo* această citokină şi poate înlătura unele din efectele sale negative, observate în cursul evoluţiei insuficienţei cardiace sau poliartritei reumatoide. Iniţial s-au încercat administrări unice intravenoase de Etanercept la pacienţi cu insuficienţă cardiacă avansată, s-a observat profilul de siguranţă şi de tolerabilitate şi s-a verificat scăderea nivelului circulant de TNF, în asociere cu îmbunătăţirea statusului funcţional al pacienţilor. Studiul a înrolat 47 pacienţi cu insuficienţă cardiacă încadraţi în clasele III sau IV NYHA şi cu fracţie de ejecţie a ventriculului stâng < 35%, randomizaţi în trei loturi: două loturi tratate cu Etanercept 5 mg/m^2 şi respectiv 12 mg/m^2 s.c., de două ori pe săptămână, pentru trei luni şi lotul de control. La toţi pacienţii s-a menţinut tratamentul preexistent cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, digoxin, diuretice, hidralazină, losartan, betablocant etc. Obiectivele studiului s-au exprimat în influenţa asupra statusului funcţional (completarea unui chestionar şi acordarea unui scor înainte şi după trei luni de tratament) şi asupra parametrilor ecocardiografici (fracţie de ejecţie, volumul ventriculului stâng end-sistolic şi end-diastolic, masa ventriculului stâng). Etanercept a fost bine tolerat, fără reacţii adverse notabile sau modificări ale parametrilor de laborator. Funcţia şi remodelarea ventriculului stâng au fost ameliorate semnificativ după o relaţie doză-dependentă şi s-a observat o tendinţă la ameliorarea statusului funcţional. Dozarea anticorpilor anti-Etanercept a fost negativă la sfârşitul studiului şi la 30 sau 90 zile postterapie. (Biykem B., Torre-Amione G. et al, Results of targeted Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy with Etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure, *Circulation*, 2001, 103, 1044-1047).

Corina Dima-Cozma

ECHILIBRUL FLUIDO-COAGULANT ÎN CONDIŢII DE SOLICITARE AMBIENTALĂ DIFERITĂ (STUDIU EXPERIMENTAL ŞI CLINIC)

Mariana Artino, Elia Huidovici, Anca Bădărău, Dana Artino
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină
Catedra de Fiziologie „Nicolae C. Paulescu"

THE COAGULATION AND FIBRINOLYTIC BALANCE IN VARIOUS ENVIRONMENTAL SOLICITATIONS (EXPERIMENTAL AND CLINIC STUDY) (Abstract): Environmental factors extremely different in their nature can release an unspecific reaction of defence. The present study proposed to follow the modifications of the coagulant and fibrinolytic system in the condition of different experimental solicitations and clinical longterm orthopaedic immobilization on patients with different injuries of inferior lambs. The 40°C exogenous hyperthermia of 15 and 30 min, the +6Gz gravitational acceleration and 4KV electrical stimulation for 10 min causes an important intensification of the coagulant system parameters (Quick-time (QT) and Howell-time (HT)) and fibrinolytic parameters (euglobulin lysis time-ELT). Short time experimental immobilization (1,3 days) causes the important activation only of fibrinolytic system, while an immobilization of 7, 14, 21 days caused an important activation of both proteolitic systems. The extension of immobilization to 28, 35, 60 days determined the parameters of the coagulant and fibrinolytic systems to come back to normal value. The clinic long-time orthopaedic immobilization associated with an anticoagulant treatment doesn't significantly modify the parameters of the coagulant and fibrinolytic systems regardless the duration of the immobilization (14, 21, 28 days). **Key words**: COAGULATION, FIBRINOLYSIS, IMMOBILIZATION, HYPOTHERMIA, HYPERGRAVITATION.

INTRODUCERE

Sub influenţa factorilor care ameninţă organismul cu dezechilibru funcţional se declanşează efortul de adaptare cu punerea în joc a mecanismelor neuro-umorale de reglare şi restabilirea consecutivă a homeostaziei. Aceşti factori sunt extrem de diverşi ca natură putând declanşa o reacţie nespecifică de apărare care poate fi privită ca o reacţie de tip standard a organismului la o gamă de stimuli ce depăşesc o anumită intensitate (13). În reacţia de apărare, Folkow şi Rubinstein (citaţi 13) au evidenţiat prin stimularea „defence area" de la nivelul hipotalamusului anterior o eliminare crescută de ACTH, corticoizi, catecholamine, aldosteron. În cadrul reacţiilor adaptative, un rol important îl deţin sistemele proteolitice sanguine reprezentate de sistemul coagulant, fibrinolitic, kininoformator care intervin în condiţii de hipoxie, injectare de tuş, vaccin TAB, insulină sau în urma şocului electric (13). În acest scop ne-am propus să urmărim modificările sistemului coagulant şi fibrinolitic în condiţii de solicitare experimentală diferită (hipertermie exogenă, hipokinezie, stimul electric, hipergravitaţie) şi clinică (clinostatism prelungit).

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările efectuate au vizat experimente de laborator realizate pe aproximativ 550 de şobolani rasa Wistar, în greutate medie de 150-200 g, şi studiu clinic realizat pe 23 de pacienţi (11B + 12F) internaţi în Clinica de Ortopedie a Spitalului Universitar. Animalele de laborator au fost supuse hipertermiei de 40°C pentru 15, 30 minute, hipoxiei experimentale pentru 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35 şi 60 zile, hipergravitaţiei de +6Gz timp de 10 minute şi stimulării electrice de 4kV.

Hipertermia exogenă s-a realizat într-un termostat special adaptat, în care se asigura ventilarea animalelor şi o temperatură de 40°C pentru 15 şi respectiv 30 minute. Hipokinezia experimentală s-a realizat prin plasarea animalelor în cuşti înguste special constituite pentru realizarea unei solicitări gravitaţionale mai reduse între 0 şi 1Gz pentru una până la 60 zile.

Hiperventilaţia, solicitarea gravitaţională de +6Gz timp de 10 minute s-a realizat într-o centrifugă pentru animale mici cu o rază de 2 m.

Stimularea electrică s-a realizat prin plasarea animalelor în cuşti înguste (aceleaşi ca şi pentru imobilizarea experimentală) şi aplicarea de descărcări electrice de 4KV în regiunea dorsală a corpului (în număr de 10 la un interval de 1minut). Alt lot de experimente a vizat asocierea a doi stimuli - hipokinezia de 7, 14 zile cu hipertermia de 40°C pentru 15, 30 minute.

Loturile supuse stimulării experimentale au fost permanent însoţite de un lot martor bine reprezentat (de 10→15 animale) nesupus stimulării.

Pacienţii investigaţi cu vârste între 17-76 ani, au prezentat diferite traumatisme ale membrului inferior, fiind trataţi ortopedic cu sau fără ostoesinteză în asociere cu un tratament anticoagulant (heparină cu masă moleculară mică la pacienţii fără factori de risc, iar la cei cu factori de risc - calciparină + trombostop).

Studiul a cuprins 3 loturi în funcţie de durata imobilizării:

- lot I (10 pacienţi -2B + 8F) - urmărit în 2 perioade: 0-7 zile şi 7-14 zile.
- lot II (8 pacienţi - 6B + 2F) - urmărit în 3 perioade: 0-7 zile, 7-14 zile, 14-21 zile.
- lot III (5 pacienţi - 3B + 2F) - urmărit în 4 perioade: 0-7 zile, 7-14 zile, 14-21 zile, 21-28 zile.

Pentru explorarea sistemului coagulant s-au utilizat:

- timpul de protrombină Quick (T.Q.)
- timpul de recalcifiere Howell (T.H.), iar pentru explorarea sistemului fibrinolitic s-a utilizat:
- timpul de liză a euglobulinelor (T.L.E.)

REZULTATE

Hipertermia de 40°C timp de 15 şi respectiv 30 minute, solicitarea gravitaţională de +6Gz şi stimularea electrică de 4KV au determinat scurtarea foarte semnificativă ($p<0,001$) a T.Q. şi T.H. (fig. 1) şi a T.L.E. (fig. 2) comparativ cu lotul martor. Hipokinezia experimentală de scurtă durată pentru o zi a determinat comparativ cu lotul martor o scădere nesemnificativă a T.Q. şi T.H. (fig. 1), dar foarte semnificativă ($p<0,001$) a T.L.E. (fig. 2). Hipokinezia experimentală pentru 3 şi respectiv 7 zile a determinat o scurtare foarte semnificativă a tuturor parametrilor investigaţi ($p<0,001$) (fig. 1, 2).

Imobilizarea experimentală de durată pentru 14 zile a determinat acelaşi comportament a parametrilor investigaţi ca la 7 zile (fig. 3, 4), în timp ce imobilizarea pentru 21,35 zile a determinat o scurtare foarte semnificativă a T.H. şi T.L.E. ($p<0,001$) şi semnificativă a T.Q. comparativ cu lotul martor (fig. 3, 4). La 60 zile de imobilizare se remarcă o tendinţă de revenire spre valorile normale.

Asocierea a doi stimuli (hipokinezia de 7 şi respectiv 14 zile cu hipertermia de 15 şi respectiv 30 minute) a determinat scurtarea foarte semnificativă ($p<0,001$) a tuturor parametrilor investigaţi (T.Q., T.H. şi T.L.E.) (fig. 4 şi 5).

Imobilizarea ortopedică de durată (7-28 zile) considerată ca un factor de risc pentru

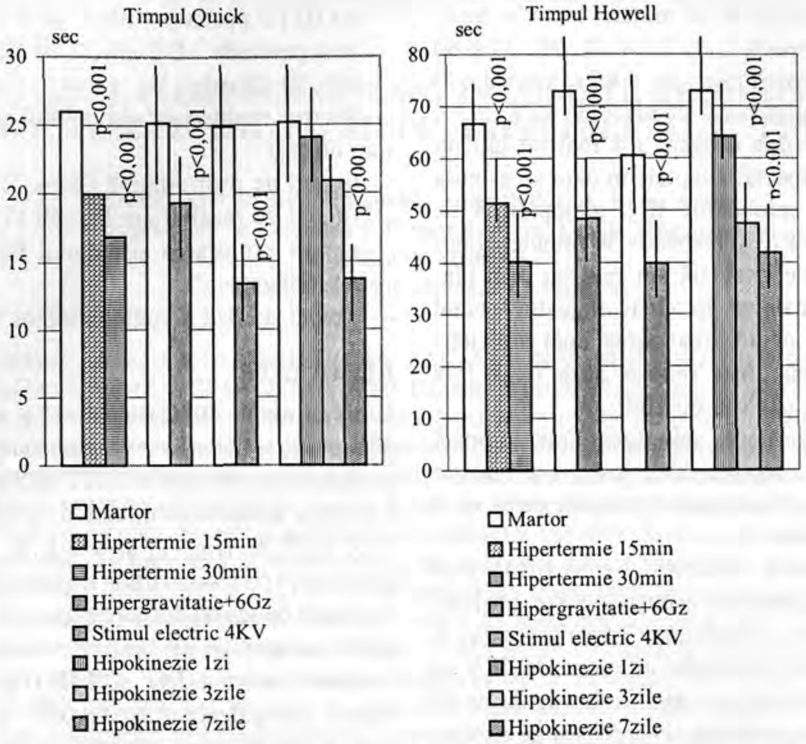


Fig. 1. Timpul Quick şi timpul Howell în condiţii de stimulare experimentală

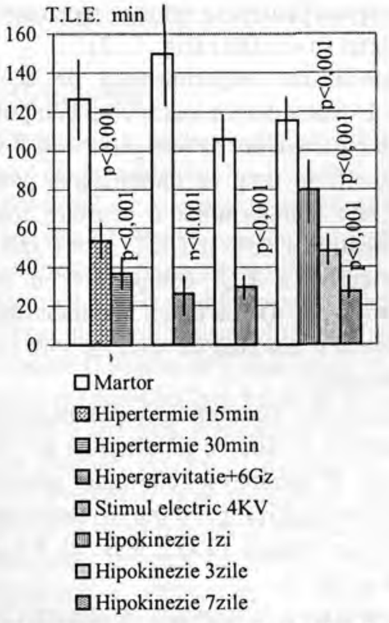


Fig. 2. T.L.E. în condiţii de stimulare experimentală

accidentele trombotice venoase, controlată prin tratament profilactic anticoagulant a determinat modificări nesemnificative ale parametrilor sistemului coagulant şi fibrinolitic urmăriţi. T.Q. nu se modifică semnificativ la lotul I la 14 zile de imobilizare şi prezintă o creştere nesemnificativă la loturile II şi III comparativ cu valorile date de imobilizarea pentru 7 zile. Acest comportament se semnalează şi la 21 de zile de imobilizare clinică. La lotul III, la 28 zile de imobilizare se remarcă o scurtare nesemnificativă a T.Q. faţă de valorile observate la 7 zile de imobilizare (fig. 6). T.H. a prezentat acelaşi comportament ca şi T.Q. la 14, 21, 28 zile de imobilizare ortopedică (fig. 7). T.L.E. a prezentat variaţii mici la 14, 21, 28 zile de imobilizare clinică (fig. 8).

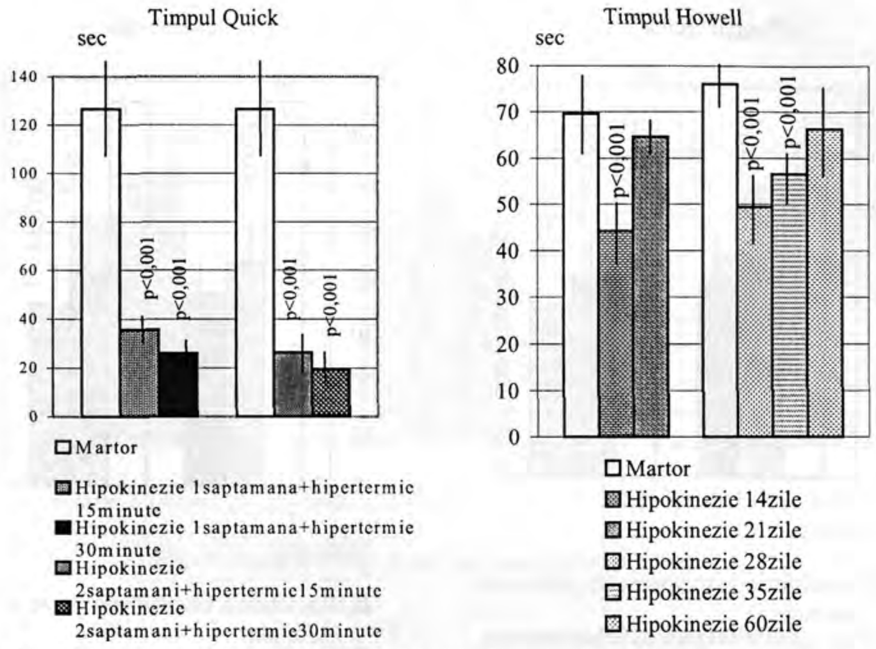


Fig. 3. Timpul Quick şi timpul Howell în hipokinezie şi hipokinezie + hipertermie

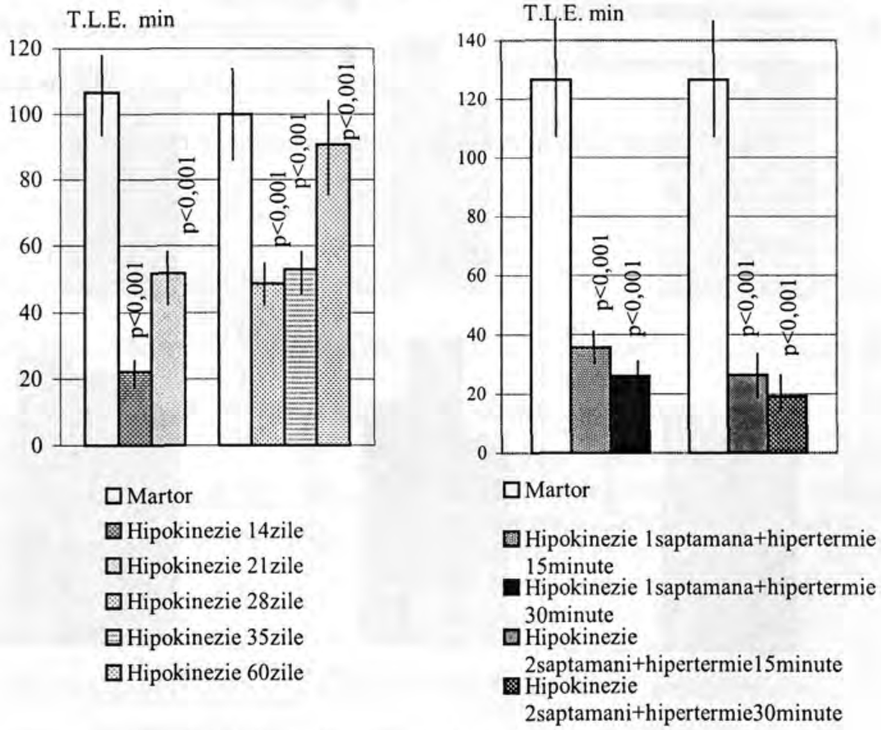


Fig. 4. T.L.E. în hipokinezie şi hipokinezie + hipertermie

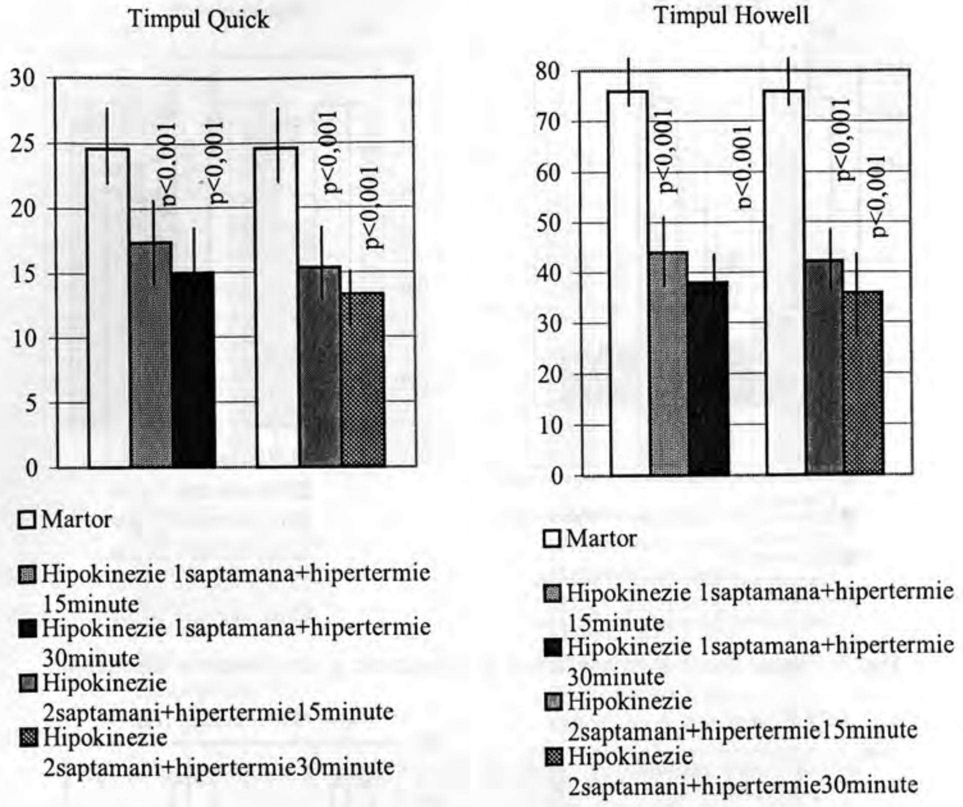


Fig. 5. Timpul Quick şi timpul Howell în hipokinezie + hipertermie

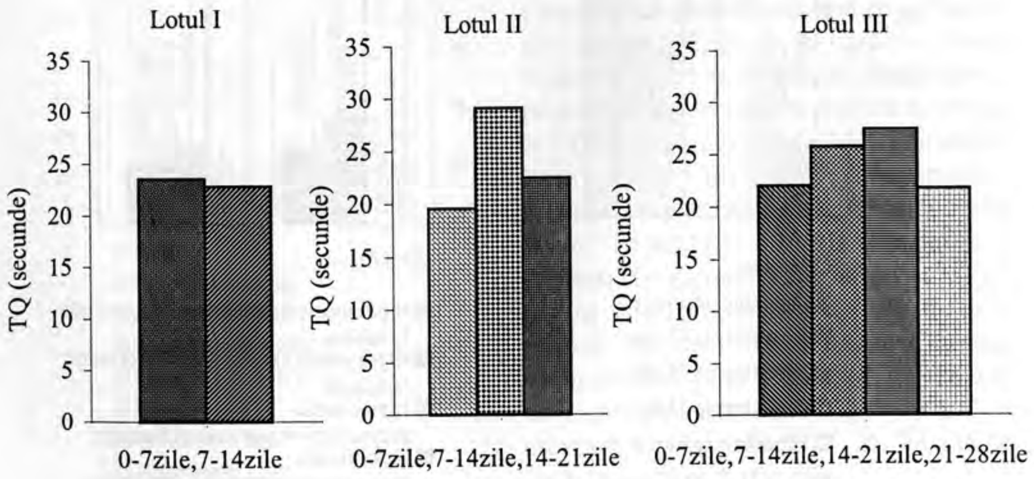


Fig. 6. Variaţia TQ pe loturi în imobilizarea ortopedică

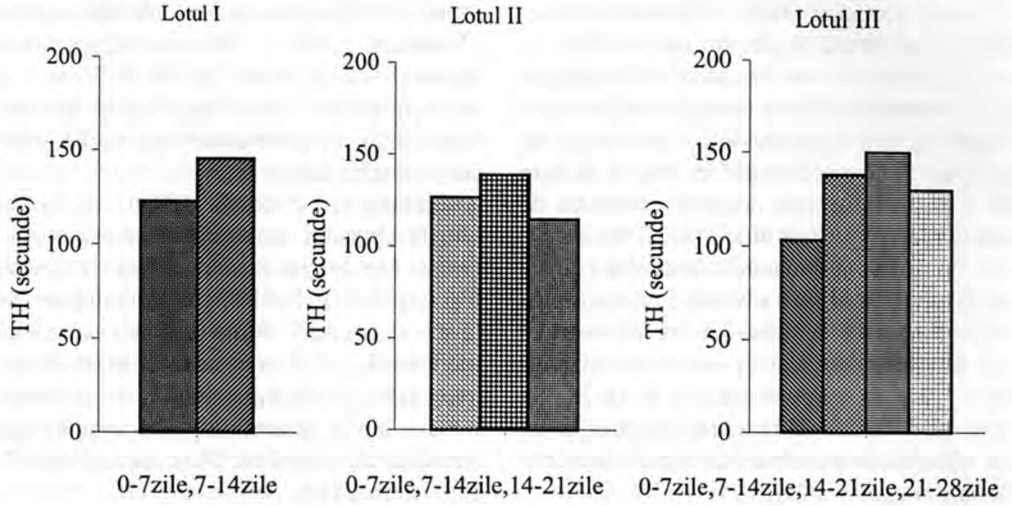


Fig. 7. Variaţia TH pe loturi în imobilizarea ortopedică

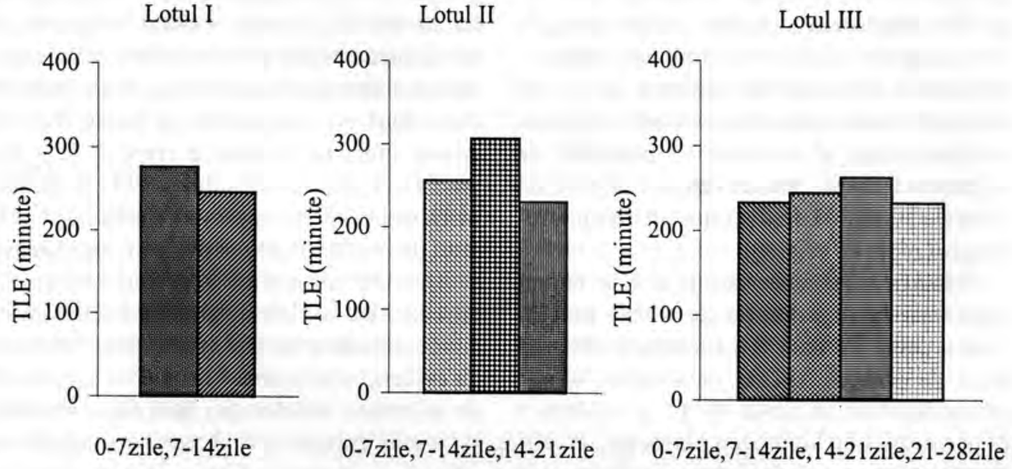


Fig. 8. Variaţia TLE pe loturi în imobilizarea ortopedică

DISCUŢII

Condiţiile noastre experimentale - hipertermia exogenă de 40°C timp de 15 şi respectiv 30 minute, hipergravitaţia de +6Gz pentru 10 minute, stimularea electrică de 4KV pentru 10 minute, imobilizarea experimentală de scurtă durată 1, 3, 7 zile au determinat activarea foarte promptă a parametrilor sistemului coagulant urmăriţi (T.Q. şi T.H.), dar şi a sistemului fibrinolitic (T.L.E.).

Acelaşi comportament a parametrilor urmăriţi se remarcă şi în cazul imobilizării experimentale pentru 14 zile, însă cu creşterea duratei de imobilizare la 21, 28, 35, 60 zile se evidenţiază un comportament oarecum diferit pentru cele două sisteme proteolitice investigate. Astfel valorile T.Q. tind să revină la valorile martorului la 60 zile de imobilizare.

Imobilizarea ortopedică de durată a determinat modificări nesemnificative ale parametrilor sistemului coagulant şi fibrinolitic indiferent de durata imobilizării, în cazul asocierii cu un tratament anticoagulant (1). Aceste date clinice sunt diferite de datele experimentale obţinute de noi în condiţii de imobilizare experimentală de durată şi care au fost atribuite mai degrabă „stresului de contenţie" şi nu atât imobilizării (3, 4, 5). Imobilizarea experimentală de durată a determinat modificări ale nivelului corticosteronului plasmatic de 2,2→3,1 ori mai mari ca ale martorului la 7, 14 zile de imobilizare; nivel care se menţine crescut şi la 28, 35 zile, ceea ce denotă o reacţie de stres la fel de promptă ca şi comportamentul sistemului fluido-coagulant (3, 6, 7).

Urmărind efectul repausului la pat pentru 36 ore pe 12 voluntari sănătoşi, asupra unor parametrii ai sistemelor coagulant şi fibrinolitic, Rosenfeld şi colab. (1994) ajung la concluzia că în cursul imobilizării apare o creştere a activităţii fibrinolitice la 24 ore de imobilizare; autorii consideră că acest comportament al sistemului fibrinolitic ar reprezenta un mecanism capabil să prevină efectele stazei în cursul clinostatismului prelungit (14).

Modificările observate de noi în cursul expunerii la hipertermie de 40°C sunt în concordanţă cu date din literatură. Grezeff şi colab. (citaţi 13) obţin, la şobolanii supuşi temperaturilor de peste 40°C, o scădere a concentraţiei de kininogen plasmatic, cu eliberarea consecutivă de kinine plasmatice care determină activarea atât a sistemului coagulant, cât şi fibrinolitic. Goodwin şi colab. pun în evidenţă concentraţii crescute de bradikinină în exudatele flictenelor unor pacienţi cu arsuri grave (13). Britton şi colab., urmărind răspunsul adrenergic, coagularea şi fibrinoliza la căldură, pe două grupe de voluntari sănătoşi într-o saună, la temperaturi de 90-110°C pentru 10 şi respectiv 15 minute, au remarcat o creştere nesemnificativă a catecholaminelor şi o modificare mai puţin exprimată a coagulării şi fibrinolizei la 10 minute. Prelungirea timpului de expunere la 15 minute, paralel cu creşterea temperaturii corporale de la 36,5°C la 38,5°C, face să apară modificări ale coagulării şi fibrinolizei, fără o creştere semninificativă a catecholaminelor totale (1,3).

Tamura K. şi colab. (1996), urmărind efectul stresului hipertermic asupra coagulării şi fibrinolizei la subiecţii tineri care au fost puşi în baie la 47°C pentru 3 minute, au observat creşteri tranzitorii ale nivelului inhibitorului 1-al activatorului plasminogenului (PAI-1), însă nivelele activităţii inhibitoare ale α_2-plasminei, ale complexului trombină-antitrombină III nu au fost modificate de baie (15).

Activarea parametrilor sistemului coagulant şi fibrinolitic urmăriţi de noi în hipergravitaţie este în concordanţă cu cercetările lui Biondi G. şi colab. (1996) efectuate pe piloţi după zboruri şi care evidenţiază o creştere a activităţii trombinei şi plasminei de circa două ori comparativ cu un lot martor. Aceste efect la expunerea cronică de +Gz pare a se fi datorat stresului psihofizic mediat printr-un răspuns neuro-endocrin la activitatea de zbor (citat 8). Activarea foarte intensă a sistemului fibrinolitic în stresul hipergravitaţional este în concordanţă cu lucrări anterioare efectuate de Groza şi colab. (3), care au evidenţiat activarea fibrinolizei indiferent de mărimea acceleraţiei sau de orientarea vectorului gravitaţional. Această activare foarte intensă a sistemului fibrinolitic în acest tip de solicitare ambientală se poate interpreta prin staza şi hipoxia consecutivă care ar antrena o eliberare a activatorilor din intima venelor, prin apariţia de alterări la nivelul sistemului de citomembrane (4).

Alţi factori de mediu ca hipoxia echivalentă unei altitudini de 5500 m (realizată într-o cameră hipobară) pentru 1-12 săptămâni a relevat o descreştere a numărului de plachete după 2 săptămâni, ca după 4 săptămâni protrombina şi timpul parţial de tromboplastină activată să se prelungească comparativ cu martorul (12). În plus, factorii coagulării VII, IX, X, XI şi XII sunt semnificativ descrescuţi la 8 săptămâni, iar nivelele antitrombinei III şi ale inhibitorului α_2-plasminei sunt de asemenea descrescute (între a 4-a şi a 8-a săptămână) (9, 10, 11, 12). Alţi factori de mediu înconjurător modificaţi (fluctuaţii ale temperaturii aerului) schimbă comportamentul unor parametrii ai sistemului coagulant şi fibrinolitic (2, 8, 16).

Zorkina A.V. şi colab. (1996) au evidenţiat în cursul stresului restrictiv prin hipodinamie de 30 zile prezenţa coagulării intravasculare diseminate (9, 17).

Asocierea a doi stimnuli, hipokinezia experimentală pentru una şi respectiv două săptămâni cu hipertermia exogenă timp de 15 şi respectiv 30 minute nu determină un efect cumulat, dar face ca reacţia de răspuns să fie mai intensă în cazul hipokineziei de două săptămâni asociată cu hipertermia comparativ cu reacţia de răspuns individual la fiecare stimul separat.

CONCLUZII

1. Hipertermia exogenă de 40°C timp de 15 şi respectiv 30 minute, acceleraţia gravitaţională de +6Gz timp de 10 minute şi stimularea electrică de 4KV timp de 10 minute determină o activare intensă a sistemului fibrinolitic (scurtarea T.Q. şi T.H.) şi a sistemului fibrinolitic (scurtarea T.L.E.).
2. Imobilizarea experimentală determină un comportament diferit a sistemului coagulant şi fibrinolitic în funcţie de durata imobilizării:
   - imobilizarea pentru 1,3 zile determină o activare moderată a sistemului coagulant şi exprimată a sistemului fibrinolitic.
   - imobilizarea pentru 7,14 zile determină activarea cea mai intensă a sistemului coagulant şi fibrinolitic
   - imobilizarea pentru 21,28,35,60 zile determină normalizarea parametrilor coagulării investigaţi şi tendinţa de revenire spre normal a parametrilor fibrinolizei.
3. Imobilizarea ortopedică de durată asociată cu un tratament anticoagulant nu modifică semnificativ parametrii sistemelor coagulant şi fibrinolitic investigaţi indiferent de durata imobilizării (14, 21, 28 zile).
4. Asocierea a doi stimuli, hipokinezia experimentală (pentru 7 şi 14 zile) cu hipertermia exogenă (pentru 15 şi respectiv 30 minute), nu determină o reacţie cumulată asupra parametrilor sistemului coagulant şi fibrinolitic.

BIBLIOGRAFIE

1. Artino M., Cârmaciu R., Huidovici E., Bădărău A., Niţă V., Dinulescu I., Echilibrul fluido-coagulant în imobilizarea ortopedică de durată, *România Update,* 1998, V, 1, 12-15.
2. Bone R.C., Modulators of Coagulation. A Critical Appraisal of Their Role in Sepsis, *Arch Int Med*, 1992, 152, 7, 1381-1389.
3. Groza P., Cârmaciu R., Bordeianu A., Danieliuc E., Filicescu V., Hipertermia exogenă, Hipoxia hipobarică, Gravitaţia, *Mediul ambiant natural şi reactivitatea vegetativă,* 1970, 32, 89, 124.
4. Groza P., Artino-Rădulescu M., Nicolescu El., Lazăr I., Munteanu A., Lungu D., Blood Coagulation and Fibrinolysis in Hyperthermic Rats, *Revue Roumaine de Morphologie, Embriologie et Physiologie - Physiologie,* 1987, 24, 4, 213-220.
5. Groza P., Artino-Rădulescu M., Nicolescu El., Lazăr I., Munteanu A., Lungu D., Blood Coagulation and Fibrinolysis in Rats after Hypokinesia and Hyperthermia, *Revue Roumaine de Morphologie, Embriologie et Physiologie - Physiologie,* 1987, 24, 4, 221-226.
6. Groza P., Artino-Rădulescu M., Nicolescu El., Lazăr I., Munteanu A., Lungu D., Blood Coagulation and Fibrinolysis after Confinement Hypokinesia, *Revue Roumaine de Morphologie, Embriologie et Physiologie - Physiologie,* 1988, 25, 2, 161-168.

7. Groza P., Artino-Rădulescu M., Nicolescu El., Lazăr I., Munteanu A., Lungu D., Coagulation and Fibrinolysis in Rats after Confinement Hypokinesia, *Revue Roumaine de Morphologie, Embriologie et Physiologie - Physiologie,* 1990, 27, 1, 3-8.
8. Kawabata A., Hata T., Attenuation by Prolonged Nitric Oxide Synthase Inhibition of the Enhancement of Fibrinolysis Caused by Enviromental Stress in the Rat, *Br J Pharmacol,* 1996, 119, 2, 346-350.
9. Lunina N.J., Vovk S.V., Chekhov A.A., Effect of the Hypotalamo-Hypophyseal Adrenocortical System on the Functional State of Hageman - Dependent Systems of Blood after Immobilization Stress, *Ukr Biokhimich Zh,* 1993, 65, 1, 48-54.
10. Malyszko J., Urano T., Takada Y., Takada A., Stress-Dependent Changes in Fibrinolysis Serotonin and Platelet Aggregation in Rats, *Life Sciences,* 1994, 54, 17, 1275-1280.
11. Mohanty K., Gomez J., Mustafa K.Y., Khogali M., Dask C., Pathophysiology of Bleeding in Heat Stress: an Experimental Study in Sheep, *Exp Hematol,* 1997, 25 (7), 615-619.
12. Nakanish K., Tajima F., Nakata Y., Osada H., Sugiyama K., Maruta H., Kawai T., Suzuki M., Torikata C., Hypercoagulable State in a Hypobaric Hypoxic Environment Causes Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis in Rats, *J Pathol,* 1997, 181 (3), 338-346.
13. Rădulescu M., *Sistemul kininoformator în reacţia nespecifică de adaptare a organismului,* Teză de doctorat, U.M.F. Cluj-Napoca, 1970.
14. Rosenfeld B.A., Faraday M., Campbell D., Sakima N., Bell M., The Effects of Bedrest on Circadian Changes in Hemostasis, *Thrombosis and Haemostasis,* 1994, 72, 2, 281-284.
15. Tamura K., Kubota K., Kuraba Yashi H., Shirakura T., Effects of Hyperthermal Stress on the Fibrinolytic System, *Int J Hyperthermia,* 1996, 12 (1), 31-36.
16. Zhukova N.A., Ziablitski U.M., Mikhal Skaia Tiu, Tlepshukov I.K., An Experimental Study of the Early Changes in the Body After Simultaneous Radiation Exposure at a Low Dose and Stress, *Radiats Biol Radioecol,* 1996, 36, 3, 371-375.
17. Zorkina A.V., Inchina V., Kostin I.V., Effect of UV-irradiation of Blood on the Course of Adaptation to Conditions of Hypodynamia, *Patol Fiziol Eksp Ter,* 1996, 2, 22-24.

NOUTATE

ANTIOXIDANTELE ŞI CONTRACTILITATEA MIOCARDICĂ

Oxidanţii rezultaţi din metabolismul aerob (anionul superoxid sau peroxidul de hidrogen) sunt inactivaţi în condiţii normale de antioxidanţi enzimatici (superoxid-dismutaza, glutation-peroxidaza, catalaza) sau nonenzimatici (vitamina E şi beta-carotenul, vitamina C şi glutationul). Recent, Mak şi Newton stipulează că oxidanţii (specii oxigen-reactive sau ROS) contribuie la reglarea funcţiei miocardice contractile. La pacienţii cu funcţie ventriculară stângă normală, supuşi cateterismului cardiac pentru elucidarea unui sindrom dureros toracic, răspunsul contractil la administrarea intravenoasă de dobutamină a fost apreciat înainte şi în timpul perfuziei intracoronariene de vitamina C la concentraţii de 1-10 mmol/l. S-a constatat că vitamina C a potenţat răspunsul contractil la dobutamină cu 22%. Un mecanism posibil este reglarea răspunsului vasomotor coronarian prin îmbunătăţirea efectului de stimulare beta-adrenergică. Deoarece vitamina C creşte răspunsul beta-adrenergic, se pune întrebarea dacă nu ar putea avea un efect deleter asupra miocardului, la o evaluare mai tardivă. Dar, întrucât stimularea beta-adrenergică îndelungată este crescută de excesul de ROS şi poate avea efecte negative asupra miocardului, se pare că, de fapt, antioxidanţii precum vitamina C, deşi pe termen scurt cresc răspunsul inotrop pozitiv la stimularea beta-adrenergică, pe termen lung protejează celula miocardică de excesul de ROS şi de suprasolicitarea receptorilor adrenergici. (Givertz M., Sawyer D., Colucci S., Antioxidants and myocardial contractility, *Circulation,* 2001, 103, 782-783)

Corina Dima-Cozma

MODIFICĂRILE SPECIILOR REACTIVE ALE OXIGENULUI LA PACIENŢI CU CANCER PULMONAR ŞI MAMAR ÎNAINTE ŞI DUPĂ TRATAMENT

Mariana Mureşan*, Liana Micle, C. Cheregi**, V. Păcurar***, M. Dorofteiu****
Universitatea Oradea
Facultatea de Medicină şi Farmacie
*Disciplina de Biochimie
**Disciplina de Fiziologie
***Spitalul Clinic Judeţean Bihor - Oncologie

REACTIVE OXYGEN SPECIES CHANGES IN PATIENTS WITH PULMONARY AND MAMMARY CANCER BEFORE AND AFTER THERAPY (Abstract): To establish the ROS changes in treated pulmonary and mammary cancer, malondialdehyde, protein-carbonyl contents and ceruloplasmin were measured. The ROS production decreases in treated pulmonary cancer. The treatment in mammary cancer does not induce an oxidative stress, but the Tamoxifen alone increases significantly the ceruloplasmin level. **Key words**: ROS-REACTIVE OXYGEN SPECIES, CERULOPLASMIN, TAMOXIFEN, CANCER.

INTRODUCERE

Speciile reactive ale oxigenului, în categoria cărora sunt incluse superoxidul (O^-_2), apa oxigenată (H_2O_2), radicalul hidroxil (OH^-), singlet oxigenul ($^1O_2$) şi oxidul nitric (NO), se formează intracelular din oxigenul molecular atmosferic. Numai speciile reactive ale oxigenului participă la procesele metabolice. Oxigenul molecular, prin procesul de reducere, adică acceptare progresivă de electroni, se transformă în superoxid, peroxid şi hidroxil, iar prin adăugarea a 4 electroni, se ajunge la apă. Speciile reactive ale oxigenului au timpul de înjumătăţire foarte scurt, la radicalul hidroxil ajungînd la 1-2 secunde. Din cauza persistenţei efemere a speciilor reactive ale oxigenului, dozarea lor directă este extrem de dificilă. Pentru evaluare se utilizează compuşii rezultaţi din reacţiile speciilor reactive cu lipidele, proteinele şi mai rar cu glucidele. Grupul speciilor reactive ale oxigenului se caracterizează prin prezenţa unui electron nepereche pe ultima orbită („bachelor„ sau „electrone celibataire„) (1, 6, 10, 14).

Speciile reactive ale oxigenului exercită efecte dăunătoare asupra proteinelor, acizilor nucleici, lipidelor şi glucidelor (2, 7, 14).

Pe lângă efectele nocive, speciile reactive ale oxigenului în concentraţii mici, stimulează creşterea şi proliferarea celulară, în doze mai mari provoacă o proliferare necontrolată, ce evoluează cu formarea unor tumori maligne, sau dozele mari pot determina apoptoză, adică moartea programată genetic (3, 11).

Celulele tumorale conţin aproape întotdeauna o concentraţie scăzută de superoxid dismutază-Mn dependentă, catalază şi uneori superoxid dismutază-Cu/Zn dependentă. Reducerea concentraţiei superoxiddismutazelor în celule, determină o creştere treptată a superoxizilor în celule şi poate fi interpretată ca un semnal perpetuu pentru proliferare (6, 13).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pornind de la corelaţia existentă între speciile reactive şi carcinogeneză, am urmărit pe un lot de 11 bolnavi cu cancer pulmonar efectul cobalto- şi chimio-terapiei asupra nivelului speciilor reactive din sânge.

Pe două loturi de bolnave cu cancer mamar, am urmărit acţiunea tamoxifenului sau acţiunea tamoxifenului combinată cu chimio- şi radio-terapia asupra aceloraşi parametri. Aproximativ 35 % dintre carcinoamele de sân ale femeii apărute în perioada de activitate sexuală, sunt dependente de estrogeni. Tumorile pot fi tratate prin scăderea secreţiei de estrogeni, iar dimensiunile tumorii regresează vizibil pentru perioade de luni sau ani (4).

Pentru blocarea receptorilor pentru estrogeni, se poate recurge la tratamentul cu tamoxifen, medicament cu efecte secundare reduse. Totuşi, după un tratament îndelungat există un risc crescut al cancerului endometrial. La şobolani, terapia neîntreruptă cu tamoxifen, măreşte incidenţa cancerului hepato-celular (12).

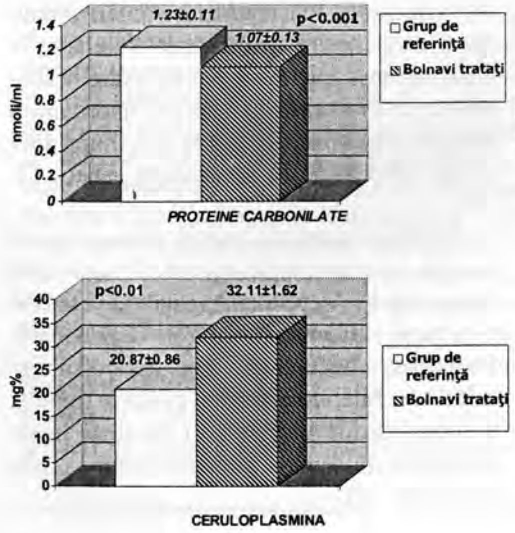
Datele obţinute au fost comparate cu valorile stabilite pe un grup de referinţă format din 15 persoane sănătoase, donatori de sânge la Centrul de Transfuzii.

Pentru evidenţierea speciilor reactive ale oxigenului s-a stabilit concentraţia malondialdehidei (MDA) prin metoda cu acid tiobarbituric. (9). Proteinele carbonilate le-am evaluat prin metoda colorimetrică cu guanidină hidroclorică (5, 7, 8).

REZULTATE

Bolnavii cu cancer pulmonar trataţi cu radio- şi chimio-terapie, prezintă o scădere foarte semnificativă ($p < 0,01$) a MDA în raport cu grupul de referinţă. De asemenea, se produce o reducere considerabilă a proteinelor carbonilate ($p < 0,001$) şi o creştere marcată a ceruloplasminei ($p < 0,01$) (fig. 1).

În grupa celor 14 bolnave cu cancer de sân tratate numai cu tamoxifen, se constată o diminuare fără semnificaţie a concentraţiei MDA ($p > 0,1$) şi o reducere a proteinelor carbonilate exprimate în nmoli/ml ($p < 0,05$), iar corelate cu concentraţia proteinelor, adică în nmoli/mg proteină, scăderea devine nesemnificativă ($p > 0,05$). Tamoxifenul determină o creştere considerabilă a concentraţiei ceruloplasminei comparativ cu grupul martor ($p < 0,001$) (fig. 2). Grupul de femei bolnave expuse la radio- şi chimioterapie asociate cu tamoxifen au prezentat valori similare ale MDA şi proteinelor carbonilate, însă nu s-a produs o creştere a concentraţiei de ceruloplasmină (fig. 3).



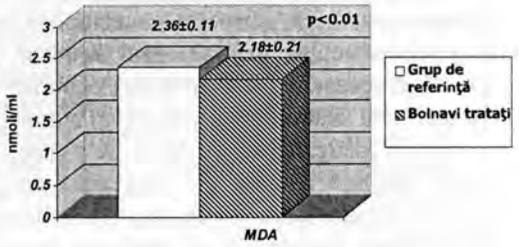


Fig. 1. Modificările speciilor reactive ale oxigenului la pacienţi cu cancer pulmonar după tratament comparativ cu lotul de referinţă

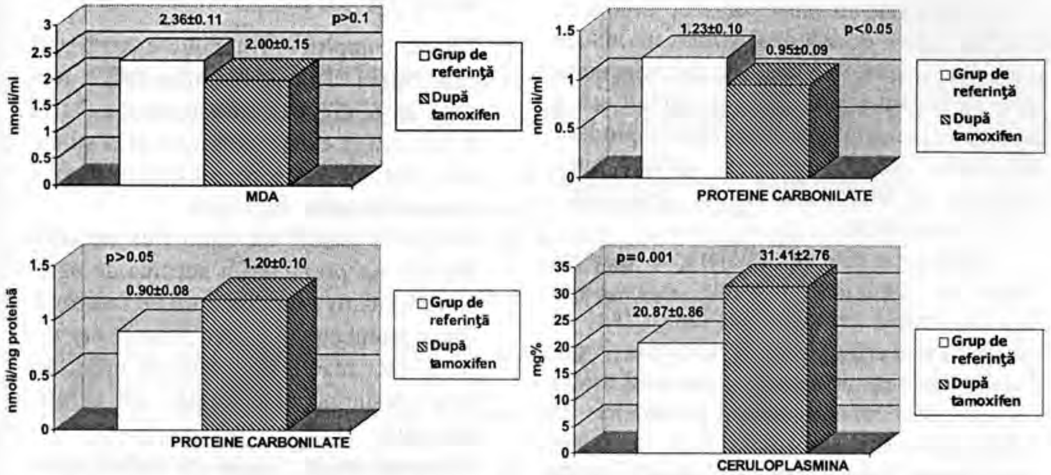


Fig. 2. Variaţiile speciilor reactive ale oxigenului în cancerul mamar tratat numai cu tamoxifen comparativ cu grupul martor

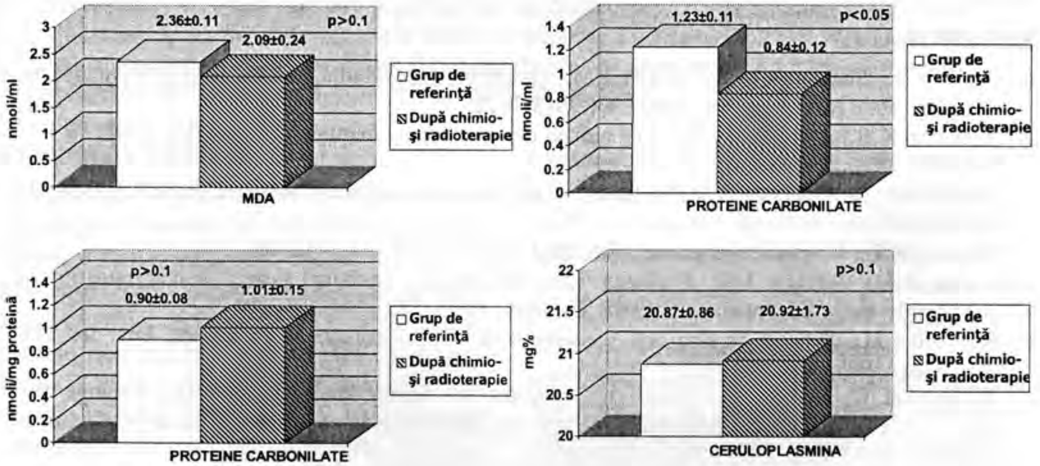


Fig. 3. Concentraţia malondialdehidei, proteinelor carbonilate şi ceruloplasminei în cancerul mamar tratat cu tamoxifen, chimio- şi radioterapie

DISCUŢII

Chimioterapia şi cobaltoterapia aplicate la bolnavii cu cancer pulmonar provoacă a reducere a stersului oxidativ oglindită în scăderea semnificativă a MDA şi a proteinelor carbonilate. În acelaşi timp, stimulează răspunsul antioxidant al organismului prin creşterea concentraţiei ceruloplasminei.

Din datele obţinute rezultă că terapia aplicată la pacienţii cu cancer pulmonar a reuşit să reducă stresul oxidativ existent în mod cert înainte de iniţierea tratamentului şi să activeze unul dintre mecanismele antioxidante de apărare, producţia de ceruloplasmină.

La bolnavele cu cancer de sân, terapia cu tamoxifen pe o durată de 2-4 luni, nu induce o creştere a speciilor reactive ale oxigenului care să prezinte pericolul de declanşare a unui cancer endometrial. Dimpotrivă, produce stimularea mecanismelor de apărare antioxidantă cu creştera nivelului ceruloplasminei plasmatice.

Bolnavele tratate cu radioterapie, chimioterapie şi tamoxifen, prezintă dezavantajul faţă de terapia exclusivă cu tamoxifen, că producţia de ceruloplasmină nu este activată. Ceruloplasmina este socotită ca unul dintre cei mai puternici antioxidanţi plasmatici. Ea îndeplineşte rolul de feroxidază, transformând fierul feros în fier feric. Producţia de radical hidroxil, unul dintre cei mai reactivi componenţi ai speciilor reactive ale oxigenului, are loc prin reacţia Fenton şi Haber-Weiss în prezenţa fierului feros.

CONCLUZII

1. Terapia complexă prin iradiere combinată cu folosirea substanţelor antimitotice, reuşeşte să diminueze agresiunea oxidativă la bolnavii cu cancer pulmonar şi să stimuleze, într-o oarecare măsură, reacţiile antioxidante din organism.
2. Bolnavele tratate cu tamoxifen un timp limitat, nu prezintă un surplus de agresiune oxidativă faţă de lotul de referinţă. Tratamentul cu tamoxifen permite dezvoltarea unei reacţii antioxidante reflectată prin creşterea concentraţiei de ceruloplasmină.
3. Cancerul mamar tratat cu radioterapie, chimioterapie şi tamoxifen, nu permite declanşarea răspunsului antioxidant al oeganismului întâlnit la pacientele tratate exclusiv cu tamoxifen.

BIBLIOGRAFIE

1. Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M., Oxidants, antioxidants, and the degenerative disease of aging, *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90, 7915-7922.
2. Beckman K.B., Ames B.N., The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev*, 1998, 78 (2), 547-581.
3. Floyd R.A., Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia, *FASEB J*, 1990, 4, 2587-2597.
4. Ganong W.F., Hormons and cancer, *Rev Med Physiol*, 1999, 14, 432-435.
5. Levine R.L., Williams J.A., Stadtman E.R., Shachter E., Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins, *Methods Enzymol*, 1994, 233, 347-357.
6. McCord J.M., Superoxide Radical : Controversies,Contradictions,and Paradoxes, *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, 209, 112-117.
7. Reinheckel T., Nedelev B., Prause J., Augustin W., Schulz H.U., Lippert H., Halangk W., Occurrence of oxidatively modified proteins : an early event in experimental acute pancreatitis, *Free Rad Biol&Med*, 1998, 24(3), 393-400.
8. Reznick A.Z., Packer L., Oxidative Damage to Proteins : Spectrophotometric Method for Carbonyl Assay, *Methods Enzymol*, 1994, 233, 357-363.
9. Satoh K., Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method, *Clin Chim Acta*, 1978, 90, 37-43.
10. Southorn P.A., Powis G., Free Radicals in Medecine. I. Chemical Nature and Biological Reactions, *Mayo Clin Proc*,1988, 63, 381-389
11. Southorn P.A., Powis G., Free Radicals in Medecine.II.Involvement in Human Disease, *Mayo Clin Proc*, 1988, 63, 390-408.
12. White I.N.H., The Tamoxifen dilemma, *Carcinogenesis*, 1999, 20, 1153-1160.
13. Yu B.P., Cellular Defences Against Damage From Reactive Oxygen Species, *Physiol Rev*, 1994, 74(1), 139-162.
14. Zwart de L.L., Meerman J.H.N., Commandeur J.N.M., Vermeulen N.P.E., Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and humans, *Free Rad Biol&Med*, 1999, 26, 202-206.

UTILIZAREA FLUOROCHINOLONELOR ÎN TRATAMENTUL SALMONELOZELOR INEFICIENT TRATATE LA COPIL

Doina Carmen Corcaci, Tatiana Turcu, Rodica Fîntînaru, Radu Corcaci, V. Luca, Carmen Dorobăţ, Dana Dumitrache
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Boli Infecţioase

USING OF FLUOROCHINOLONES IN MANAGEMENT OF SALMONELLOSIS TO ANEFFECTIVE PRE-TREATED INFANTS (Abstract) : We made a retrospective analysis of the files for all patients with salmonellosis admitted in the Clinical Infectious Diseases Hospital Iaşi, between January and December 1998. We selected 69 unfants pre-treated for a salmonellosis (63 cases - digestive forms) in the Clinical Paediatric Hospital Iaşi. The patients came mainly from suburban areas (74%) ; female - 68% cases ; the age varied between 3 weeks 27 months, the common age being 3-6 months. The ampicillin and trimethoprim-sulphametoxazol were mainly used in the paediatric unit. The stool cultures were positive for 37 patients : 2 cases Salmonella group D, 35 cases Salmonella group B. The antimicrobial susceptibility was very limited : trimethoprim-sulphametoxazol 37/37 resistant strains, ampicilin, cloramphenicol, nitrofurantoin 36/37, tetracycline 35/37 and 2/37 for collimicine. The fluorochinolones were administrated for all the children (an average of 13,5 days). **Key words** : FLUOROCHINOLONES, SALMONELLOSIS, INFANTS

INTRODUCERE

Tratamentul salmonelozelor digestive sau sistemice a devenit în ultimul timp o problemă dificilă, în sensul alegerii celei mai eficiente terapii etiologice. Aceasta se datorează apariţiei de tulpini multirezistente care nu mai răspund la o terapie clasică chimioterapică cu Ampicilină, Acid nalidixic, Trimetoprim-Sulfametoxazol etc. Un alt aspect este faptul că pacienţii cu aceste afecţiuni sunt copii, cel mai adesea cu boli asociate, cu distrofie, anemie carenţială, hospitalism.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au analizat retrospectiv foile de observaţie ale pacienţilor cu diagnosticul de salmonelază ce au fost internaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în perioada ianuarie-decembrie 1998.

REZULTATE

În anul 1998 Spitalul de Boli Infecţioase Iaşi s-a confruntat cu o problemă de terapie a salmonelozelor digestive şi sistemice prin apariţia de tulpini multirezistente într-un interval relativ scurt - perioada lunilor de vară aprilie-septembrie. Analiza noastră a cuprins 69 de cazuri de salmoneloze pretratate, din care 63 forme digestive. Într-o proporţie de 74% (51 cazuri) pacienţii proveneau din mediul rural, cu o predominanţă a sexului feminin (47 cazuri), în perioada menţionată fiind spitalizaţi 53 de copii. Boala s-a manifestat la sugari, cel mai mare număr de cazuri înregistrându-se la grupa 3-6 luni, cu extreme situate între 3 săptămâni şi 27 luni (tabel I).

Copiii au fost cel mai adesea polispitalizaţi şi trataţi în Clinica de Pediatrie. Vârful maxim de incidenţă a cazurilor s-a situat în luna aprilie cu 17,4% din total (12 cazuri), urmate de luna mai şi iunie cu câte 9 şi respectiv 8 cazuri pe lună. Astfel, în perioada celor 3 luni numărul cazurilor s-a apropiat de jumătate din total (42%). Testul HIV a fost negativ pentru toţi pacienţii la care s-a efectuat. Tratamentul antibiotic şi

TABELUL 1
Repartiţia după vârstă a cazurilor de salmoneloză studiate

Vârstă	< 1 lună	1-3 luni	>3-6 luni	>6-12 luni	1-2 ani	>2 ani	Total
Nr.cazuri	1	7	48	8	3	2	69
%	1,45	10,15	69,5	11,59	4,34	2,89	100

chimioterapic a constat în administrarea de Ampicilină sau Biseptol, fără realizarea vindecării clinice şi negativării coproculturilor, ceea ce a constituit motivul transferului în clinica noastră. În serviciul nostru prima coprocultură a fost pozitivă pentru 37 de copii. S-au izolat *Salmonella* grup B - 35 cazuri şi 2 cazuri de *Salmonella* grup D. Serotiparea s-a putut realiza numai pentru 13 dintre tulpinile izolate : 8 cazuri *Salmonella tiphymurium*, 4 cazuri *Salmonella agona*, 1 caz *Salmonella Saint-Paul*. Antibiograma a demonstrat susceptibilitate scăzută la antibioticele şi chimioterapicele testate, inclusiv la cele folosite înaintea internării în spitalul nostru : Trimethoprim-Sulfametoxazol - 37/37 cazuri, Cloramfenicol, Ampicilină, Nitrofurantoin - 36/37, Tetraciclină - 35/37, Kanamicină - 34/37, Acid nalidixic - 33/37 şi cu păstrarea unei bune sensibilităţi pentru Colimicină - numai 2 tulpini rezistente din 37 testate, astfel că la lotul nostru sensibilitatea la Colimicină a fost de 94,6%.

Pentru toţi pacienţii terapia de primo intenţie a cuprins fluorochinolone (Ciprofloxacină, Pefloxacină) sau fluorochinolone şi cefalosporine de a III-a generaţie, având în vedere şi bolile asociate sau forma sistemică a bolii, terapie ce s-a menţinut până la vindecarea clinico-biologică, în medie 13,5 zile, cu extreme între 7 şi 20 zile.

DISCUŢII

Gastroenterocolitele acute sunt expresia clinică cea mai comună a infecţiei cu *Salmonella*. Manifestarea esenţială este diareea, care poate varia ca aspect de la câteva scaune apoase la o diaree fulminantă. În mod obişnuit acest simptom persistă mai puţin de o săptămână, prelungirea febrei şi persistenţa scaunelor modificate sugerând o complicaţie. Boala este mult mai gravă la copii, la bătrâni sau la persoane cu alte tare organice ce scad rezistenţa la infecţie (talasemie, gastrectomie, boli carenţiale etc.). Frecvenţa bacteriemiei, estimată la mai puţin de 5% la adult, creşte la copil şi la persoanele cu boli subdiacente, ajungând la 8-16% din cazuri la copiii până la 3 ani (10). Enterocolita cu *Salmonella* tinde să fie mai prelungită la copil, care continuă să elimine microorganismul în scaun pentru o perioadă mai lungă de timp decât adulţii după ce fenomenele clinice au încetat. Boala poate apare la pacienţii deja spitalizaţi, infecţia nosocomială fiind rezultatul activării unei infecţii enterale preexistente. Bacteriemia cu *Salmonella* este comună la imunodeficitari (1) şi poate fi prima manifestare clinică la pacienţii cu boală SIDA (6, 13). Microorganismul este greu de eradicat de la nivelul ţesuturilor chiar şi cu o terapie prelungită cu agenţi bactericizi (5), recăderile clinice fiind regula.

Tipul de sindrom clinic determinat cu infecţia cu *Salmonella* şi organismul la care survine sunt cei doi factori esenţiali în alegerea terapiei antimicrobiene, lucru dificil de realizat, datorită tulpinilor multiplu rezistente, mai ales în condiţii nosocomiale (9). Circulaţia tulpinilor rezistente variază considerabil, diferenţele geografice, sau de la un serviciu medical la altul fiind în general dictate de utilizarea agenţilor antimicrobieni. MacDonald şi colab. au arătat într-un studiu comparativ în Statele Unite ale Americii că rezistenţa la salmonele a crescut într-un interval de 5 ani de la 1 la 13 chimioterapice la 16-24% din suşe şi că în câteva arii geografice există o rată impresionantă de rezistenţă, reflectând circulaţia clonelor multirezistente (3, 9). Ca şi în studiul nostru, în literatura de specialitate sunt semnalate din ce în ce

mai des creşteri ale rezistenţei salmonelelor pentru Ampicilină, Cloramfenicol, Biseptol, Tetraciclină, Nitrofurantoin, Streptomicină, cu atât mai grave cu cât apar în unităţi de îngrijire a copilului (4, 8, 12). În acest context al apariţiei şi circulaţiei tulpinilor rezistente de salmonele non-tifoidice, terapia indicată vizează antibiotice bactericide din clasa cefalosporinelor de a III-a generaţie (7) şi fluorochinolonelor (2, 11).

CONCLUZII

În anul 1998 ne-am confruntat cu o situaţie specială privind tratamentul salmonelozelor digestive şi sistemice, determinate de tulpini multiplu rezistente, cel mai adesea apărute în condiţii nosocomiale la sugari şi copii de vârstă 1-3 ani, cu diverse tare organice, dar HIV negativi. Toţi pacienţii erau pretrataţi cu Ampicilină sau Biseptol. Folosirea fluorochinolonelor de primo intenţie, sau a asocierii cu cefalosporinelor de generaţia a III-a a dus la vindecarea clinico-biologică cu scăderea numărului de zile de spitalizare şi implicit a costului. Recomandăm la sugarul şi copilul cu salmoneloză, apărută în condiţii nosocomiale, administrarea fluorochinolonelor de primo intenţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bohnhoff M., Miller C.P., Martin W.R., Resistance of the mouse's intestinal tract to experimental salmonella infection. II Factors responsible for its loss following streptomycin treatment, *J Exp Med*, 1964, 120, 817-819.
2. Bryan J.P., Rocha H., Scheld W.M., Problems in salmonellosis : rationale for clinical trials with newer β-lactam agents and quinolones, *Rev Infect Dis*, 1986, 8, 189-207.
3. Chalky R.B., Blaser M.J., A review oh human salmonellosis : III. Magnitude of Salmonella infection in the United States, *Rev Infect Dis*, 1988, 10, 111-124.
4. Cherubin C.E., Neu H.C., Rahal J.J. et al., Emergence of resistance to chloramphenicol in Salmonella, *J Infect Dis*, 1977, 135, 807-811.
5. Connolly M.J., Snow M.H., Ingham H.R., Ciprofloxacin treatment of recurent Salmonella septicaemia in a patient with acquired immune deficiency syndrome, *J Antimicrob Chemother*, 1986, 18, 647-648.
6. Jacobs J.L., Gold J.W.M., Murray H.W. et al., Salmonella infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med*, 1985, 102, 186-188.
7. Kinsella T.R., Yogev R., Shulman S.T. et al., Treatment of Salmonella meningitis and brain abscess with the new cephalosporins : two case reports and a review of the literature, *Pediatr Infect Dis J*, 1987, 6, 476-480.
8. Lamb V.A., Mayhall C.G., Spadora A.C. et al., Outbreak of Salmonella typhimurium gastroenteritis due to an imported strain resistant to ampicillin, chloramphenicol and trimethoprim--sulfamethoxazole in a nursey, *J Clin Microb*, 1984, 20, 1076-1079.
9. MacDonald K.L., Cohen M.L., Hargrett-Bean N.T. et al., Changes in antimicrobial resistance of Salmonella isolated from human in the United States, *JAMA*, 1987, 215, 1496-1499.
10. Meadow W.L., Scheider H., Beem M.O., Salmonella enteritidis bacteremia in childhood, *J Infect Dis*, 1985, 152, 185-189.
11. Pichler H.E.T., Diridl G., Sticker K. et al., Clinical efficacy of ciprofloxacin compared with placebo in bacterial diarrhea, *Am J Med*, 1987, 82 (Suppl. 4A), 329-332.
12. Rice P.A., Craven P.C., Wells J.G., Salmonella heidelberg enteritis and bacteriemia : an epidemic on two pediatric wards, *Am J Med*, 1976, 60, 509-514.
13. Sperber S.J., Schleupner C.J., Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus, *Rev Infect Dis*, 1987, 9, 925-933.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

EVALUAREA UNUI TEST ELISA PENTRU DEPISTARE ANTIGENICĂ ÎN INFECŢIA CU *GIARDIA INTESTINALIS*

Irena Drăgotescu, Mariana Luca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Parazitologie

EVALUATION OF AN ELISA TEST FOR ANTIGENIC DETECTION IN *GIARDIA INTESTINALIS* INFECTION (Abstract): We evaluated the performance of an ELISA test for the detection of *Giardia intestinalis* associated antigen (GSA 65) in stool. Stool specimens were collected from 94 children in a day-care center. Microscopy was performed in three stool specimens per child and the ELISA test only in one specimen per child. ELISA detected 41 of the 42 cases of *Giardia intestinalis* infection diagnosed by microscopy (the standard method). ELISA showed sensitivity of 97.6 per cent, specificity of 100 per cent and efficiency of 99 per cent. This diagnostic test is very useful for epidemiological survey, especially in child-care centers. **Key words:** GIARDIA INTESTINALIS, ELISA, CHILDREN.

INTRODUCERE

Diagnosticul de laborator al infecţiei cu *Giardia intestinalis* constă în depistarea microscopică a chisturilor sau trofozoiţilor în materiile fecale sau în depistarea trofozoiţilor în aspiratul duodenal sau/şi în produsul de biopsie intestinală. Detectarea paraziţilor în materiile fecale este dificilă, uneori, întrucât numărul lor variază considerabil de la o zi la alta sau poate fi eliminare constant scăzută. În unele cazuri chiar aspiratul duodenal şi biopsia intestinală pot fi negative, probabil datorită caracterului parcelar al localizării trofozoiţilor. În plus, se consideră că detectarea anticorpilor nu are relevanţă pentru diagnostic (2).

În acest context, s-au dezvoltat tehnici de depistare a antigenelor parazitare în materiile fecale (5, 7, 8, 9, 10). Specificitatea acestora a crescut prin utilizarea anticorpilor monoclonali faţă de antigene specifice, comune stadiilor de trofozoit şi chist.

Scopul studiului nostru a constat în evaluarea performanţelor unui test ELISA pentru depistare calitativă a antigenului specific cu greutate moleculară 65000Da (GSA 65) al protozoarului *Giardia intestinalis.*

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul studiat a inclus 94 de copii, grupa de vârstă 2–4 ani, provenind din colectivităţi închise (două leagăne de copii, judeţul Neamţ). S-au recoltat trei probe de materii fecale de la fiecare copil, la intervale de 5–7 zile. Pentru conservarea probelor s-a utilizat formol 10%.

Diagnosticul coproparazitologic s-a realizat prin metoda de concentrare Bailenger, urmată de examinarea microscopică a preparatelor lamă – lamelă (Olympus BH, obiectiv x 20).

Depistarea antigenică s-a realizat prin test ELISA (ProSpect Giardia, Alexon, SUA) în probele recoltate prima dată; acesta utilizează anticorpi monoclonali pentru detectare calitativă a antigenului specific cu greutate moleculară 65000 Da (GSA 65) în probe de materii fecale. Citirea rezultatelor s-a realizat vizual, utilizându-se o scală de intensitate a culorii pe care o reacţie pozitivă se apreciază de la +1 la +4.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Examenul microscopic al preparatelor lamă-lamelă a depistat infecţie cu paraziţi intestinali la 45 de copii (47,8%); dintre aceştia, 35 (37,2%) prezentau infecţie cu o singură specie şi 10 (10,6%) prezentau infecţie cu două specii. Rezultatele examenului microscopic sunt prezentate în tabelul I.

În cazul infecţiei cu specia *Giardia intestinalis*, examinarea unei singure probe de materii fecale a depistat 34 de cazuri; după examinarea celor 3 probe/copil s-au adăugat încă 8 cazuri.

Testul ELISA a depistat infecţie cu *Giardia intestinalis* la 41 din cele 42 de cazuri diagnosticate prin examen microscopic (tabel II).

TABELUL I
Etiologia infecţiei parazitare intestinale în lotul studiat

Specia de parazit	Număr de cazuri			Procentaj
	Infecţie unică	Asociere	Total	
Giardia intestinalis	33	9	42	44,7%
Hymenolepis nana	9	9	18	19,0%
Ascaris lumbricoides	-	2	2	2,1%
Strongyloides stercoralis	1	-	1	1,0%

TABELUL II
Rezultatele testului ELISA

Intensitatea reacţiei	Număr de cazuri
negativ	53
+1	2
+2	8
+3	11
+4	20

Performanţele testului ELISA au fost apreciate în raport cu examenul microscopic care a fost considerat metodă standard de diagnostic (sensibilitate 100%, specificitate 100%).

S-a constatat că un singur examen coproparazitologic (proba 1), în lotul studiat, a prezentat sensibilitate de 80,9% şi eficienţă de 91%. Acest rezultat indică necesitatea, bine-cunoscută, de a repeta examenul coproparazitologic, cel puţin de trei ori, la intervale de câteva zile. Examinările distanţate în timp sunt justificate de pasajul intermitent al paraziţilor în scaun.

Performanţele testului ELISA au fost apreciate în raport cu metoda standard stabilită. În lotul studiat testul ELISA a prezentat sensibilitate 97,6%, specificitate 100%, predicţie pozitivă 100%, predicţie negativă 98%; eficienţa acestei metode de diagnostic a fost de 99%. Făcând o corelaţie a rezultatelor testului ELISA cu cele ale examenului microscopic, s-a constatat că toate probele la care intensitatea reacţiei a fost +3 şi +4, au fost diagnosticate la prima examinare microscopică, iar restul au necesitat repetare pentru diagnostic corect.

Au fost raportate performanţe similare ale acestui test de depistare antigenică în giardioză. Sensibilitatea variază între 93,9% (1) şi 100% (6), iar specificitatea , între 96% (6) şi 100% (4). Interesant este studiul lui Goldin şi colab. (3) care au considerat că testul ELISA ar avea sensibilitate 100% şi au constatat că, în aceste condiţii, examenul microscopic ar detecta doar 92% din cazurile de giardioză. În studiul nostru, considerând testul ELISA ca metodă standard, examenul microscopic al unei singure probe de materii fecale prezintă sensibilitate 83%, specificitate 100% şi predicţie negativă 88%.

CONCLUZII

Testul ELISA pentru depistare antigenică în giardioză prezintă avantajul utilizării unei singure probe de materii fecale, durata de lucru este mică, citirea rezultatelor este uşoară şi poate fi lucrat concomitent un număr mare de probe.

Acest test nu este un înlocuitor al metodei clasice de diagnostic. Valoarea microscopiei optice, în aceste cazuri, nu se datoreşte sensibilităţii ei, ci faptului că depistează şi alte specii de paraziţi intestinali.

Practic, testul ELISA pentru depistare antigenică este o metodă complementară de diagnostic, rapidă şi deosebit de eficientă în supravegherea epidemiologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Addis D.S., Mathews H.M., Stewart J.M., et al., Evaluation of a commercially available ELISA for Giardia lamblia in stool, *J Clin Microbiol*, 1991, 29, 1137-1142.
2. Faubert G., Immune response to Giardia duodenalis, *Clin Microbiol Rev*, 2000, 13 (1), 35-54.
3. Goldin A.J., Hall A., Sarker R.N., et al., Diagnosis of Giardia duodenalis infection in Bangladesh infants by faecal antigen capture ELISA, *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, 87, 428-432.
4. Janoff E.N., Craft J.C., Pickering L.K., et al., Diagnosis of Giardia lamblia infection by detection of parasite-specific antigens, *J Clin Microbiol*, 1989, 27, 431-435.
5. Kinsley C.V., Engelkirk P.G., Pickering L.K., et al., Rapid detection of Giardia antigen in stool with the use of enzyme immunoassays, *Am J Clin Path*, 1989, 91, 704-708.
6. Martin A.M., Rodriguez J., Canut A., et al., Evaluation of an immunoenzyme technique for the detection in feces of the Giardia intestinalis antigen, *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 1992, 10, 39-42.
7. Nash T.E., Herrington D.A., Losonsky G.A., et al., Experimental human infections with Giardia lamblia, *J Inf Dis*, 1987, 156, 974-984.
8. Riggs J.L., Dupuis K.W., Nakamura K., et al., Detection of Giardia lamblia by immunofluorescence, *Appl Environ Microbiol*, 1983, 45, 698-700.
9. Rosoff J.D., Sibbs H.H., Isolation and identification of a Giardia lamblia specific antigen (GSA 65) useful in coprodiagnosis of giardiasis, *J Clin Microbiol*, 1986, 23, 905-910.
10. Ungar B.L.P., Yolken R.H., Nash T.E., et al., Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of Giardia lamblia in fecal specimens, *J Inf Dis*, 1984, 149, 90-96.

NOUTATE

BODE EXPERT: SISTEM AUTOMAT DE DECIZIE PENTRU MEDICI GENERALIŞTI

Sistemele automate de decizie se aplică cu succes şi în domeniul medical ajutând spre exemplu la deducerea diagnosticului. BODE eXPert este un astfel de sistem, bazat pe inteligenţă artificială, utilizat de medicii generalişti. (BODE este acronimul olandez pentru Sistem de Decizie în Ajutorul Diagnosticării Primare). Sistemul informatic cuprinde modulul de interogare, un grup de reguli de decizie ce modeleaza gândirea umană şi modulul de decizie de tip probabilistic. În cadrul interogării, sistemul poate primi informaţii de la utilizator, dar poate şi să sugereze realizarea unor teste de laborator sau chiar a unor imagini medicale necesare în raţionamentul corect. Sistemul de decizie cuprinde reguli deduse de specialiştii din domeniu (aceste reguli modelează silogismul logic: „Dacă fapte atunci concluzii"). În final, modulul probabilistic calculează folosind formula lui Bayes, probabilitatea maladiei deduse. Sistemul este în fază de testare, obţinându-se rezultate bune dar se lucrează încă pentru mărirea performanţelor deci a încrederii în diagnosticul rezultat.(Dupuits F.M.H.M., Hermsen J.T., Oosterhuis W.P., BODE eXPert, a decision support system for general practitioners, Conference Proceedings, *Current Perspectives In Healthcare Computing*, 2001,74-81)

L. V. Boiculese

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

TNFα AND IL-6 IN SURGICAL TRAUMA I. SERUM CYTOKINES DYNAMICS

G. Dimofte*, Anne Alexander, G. Carlson***, R. Little***, M. Irving****
*University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iasi
School of Medicine
Departement of Surgery
University Hospital „St. Spiridon" Iasi
**Victoria University Manchester, U.K.
Department of Surgery
*** North West Trauma Research Center, Manchester, U.K.

TNFα AND IL-6 IN SURGICAL TRAUMA I. SERUM CYTOKINES DYNAMICS (Abstract): The study aimed to define TNFα and IL-6 dynamics during surgical trauma. Three patients with major abdominal operations were chosen and serial blood samples were taken before, during and after the operation. Normal unmatched individuals were used as control group during a two hours bed rest period. IL-6 plasma levels increased after a 75-150 minutes while TNFα plasma levels raised after an initial decrease. **Key words**: TNFα, IL-6, CYTOKINES DYNAMICS, TRAUMA.

INTRODUCTION

A large variety of body injuries induce reproducible metabolic and biochemical changes. These include: anorexia, nitrogen loss, increased metabolic rate, hyperglycaemia, increased gluconeogensis (18) as well as the acute phase protein (APP) response (20). The main stimuli of these responses are afferent neuronal signals from the site of injury and cytokine release from damaged tissues (15). Neuronal block of the operative site can prevent the classical catabolic hormonal response, but has no impact on the APP changes. IL-6 has been shown to induce the APP response both in vitro (1, 25) and in vivo (14). Although IL-1 and TNFα can induce only a partial APP response (5, 8, 17, 24) there is evidence that both stimulate IL-6 synthesis (4, 19, 26, 30). The use of sensitive immunoassays make possible the detection of circulating levels of cytokines in the pg/ml range. There is evidence that IL-6 increases during surgery and peak values are proportional with the severity of „injury" and risk of postoperative complication (9, 16, 21-23, 27-28). A good correlation has also been found between increased plasma IL-6 and the C-Reactive Protein (CRP) levels (21-23). TNFα has seldom been detected in the absence of endotoxin administration (10, 16), but studies using sensitive ELISA assays (11, 12) have indicated variations in plasma TNFα levels during and after strenuous exercise and also after surgical trauma (13).

Aim of this study was to define changes in plasma levels of IL-6 and TNFα during surgery and the early postoperative period.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Three male patients were studied. Cancer, jaundice, chronic inflammatory disease or recent history of nonsteroidal antiinflammatory drugs therapy were exclusion criteria. None of the patients were septic at the time of study. Patients 2 and 3 received intravenous nutritional support. Anaesthetic procedures were based on fentanyl, propophol and isoflurane with atracurium or

TABEL I
Patients characteristics and operation type

Patient	Age	Operation	Operative time	Blood transfused
1. G.H.O	54	Excision of scrotum Ileo-colic anastomosis	60 min	2 units
2. P.J.	36	Jejuno-colic anastomosis	75 min	-
3. P.L.	61	Exploration of duodeno-colic fistula. Ileostomy	75 min	3 units + 3 units p.o.

suxamethonium as myorelaxant. Regional analgesia with bupivacaine was used in all patients. Other drugs used within the studied period included antibiotics, omeprazol, heparin and insulin. There were no complications during the observation interval.

Controls

An unmatched group of three male volunteers, aged 25-28 years was also studied. All were healthy and under no current medication. Volunteer studies as well as operations were performed between 09.00 and 13.00 hours.

Samples for Plasma Cytokines Measurements

Five ml blood samples were obtained from an antecubital vein or the radial arterial line at the following times : preoperative (on admission or 24 hours before the operation), during operation (at the time of incision and every 15 minutes during the procedure) and postoperative (every 30 minutes for 2 hours and at 24 hours). Venous blood samples were also collected from volunteers after 5 minutes of bed rest and every 15 minutes thereafter for 2 hours. Samples were collected in heparinized endotoxin-free tubes (Kabi-Pharmacia) and immediately placed on ice. Cold spun plasma was prepared within an hour and aliquots were stored at -70°C until assayed. When blood transfusion was indicated, random samples were collected and processed in a similar fashion.

Cytokines Assays

Commercially available „sandwich" EASIA kits (Medgenix Diagnostic, High Wycombe, Bucks, England) were used to measure both TNFα and IL-6. The detection limit for these assays is 3 pg/ml, with an intraassay CV of 1.4-5.6% and interassay CV of 2.2-9.9%. Each sample was assayed in duplicates and all samples from one patient were assayed within the same kit. The standard curve used was the best fitting third degree polynomial regression through the OD of standards, fixed at the lower end at A0=OD of standard 0 pg/ml. To account for intraoperative haemodilution, haematocrit (Hct) was measured in all samples using the micromethod.

RESULTS

Haematocrit fell during surgery (figure 1) and plasma levels were adjusted to an artificial standard haematocrit of 30%, which did not significantly change the shape of cytokines curves (figure 2).

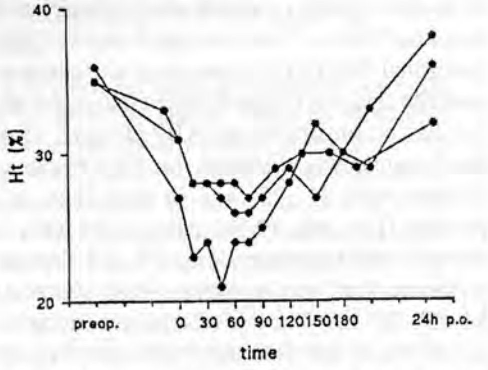


Fig. 1. Haematocrit variations during operation and early postoperative period

Circulating cytokines levels: IL-6 was not detectable in any of the preoperative samples. However detectable levels were found as early as 75-150 minutes after incision (figure 3). IL-6 levels continued to increase during the observation period with peak values between 240-1100 pg/ml and high levels were maintained for at least 24 hours. IL-6 was not detected in stored blood before transfusion. TNFα preoperative values ranged from 15 to 37 pg/ml, with higher values in patients receiving parenteral nutrition. In two patients there was a decrease of TNFα levels during the first 60-75 minutes of the operation. A similar decrease was observed in the third patient, but after a limited increase with a peak at 15 minutes after incision. TNFα levels peaked between 120-195 minutes after incision and returned to preoperative levels at 24 hours. TNFα was detected in transfused blood, but at lower levels (7-20 pg/ml) than plasma at the corresponding time.

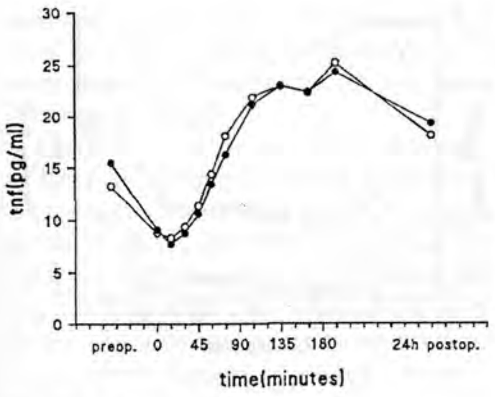


Fig. 2. Influence of haematocrit corrections on the shape of serum TNFα curve (solid circles - uncorrected values, open circles - corrected values)

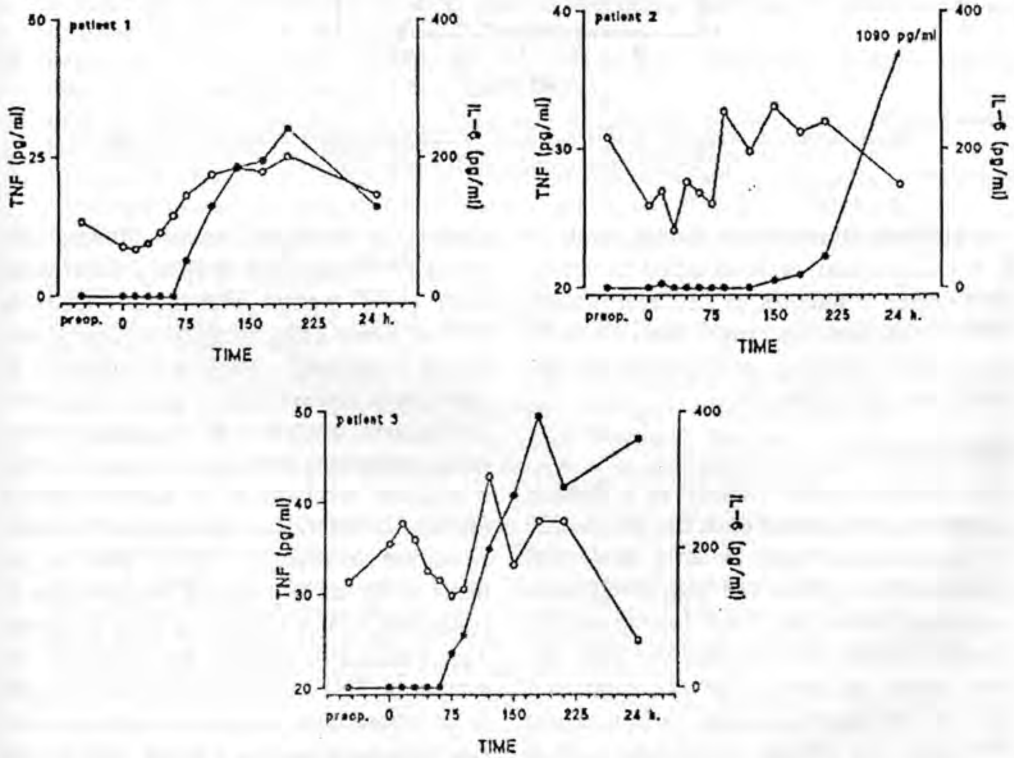


Fig. 3. Kynetics of serum TNFα and IL-6 during surgery and early postoperative period (TNFα - open circles, IL-6 - solid circles)

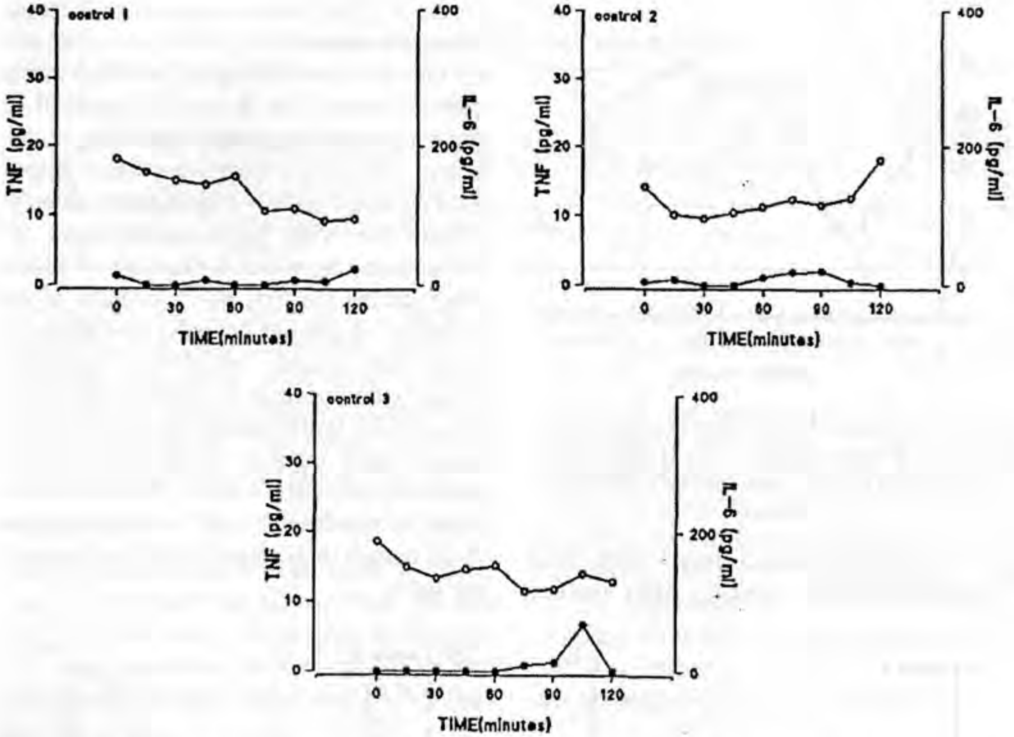


Fig. 4. Kynetics of serum TNFα and IL-6 in controls during 2 hours of bed rest (TNFα - open circles, IL-6 - solid circles)

Relatively constant low plasma levels of IL-6 (<25 pg/ml) were detected in volunteers. After 5 minutes of bed rest plasma TNFα concentrations ranged from 14 to 18 pg/ml with a tendency to fall during the bed resting period (figure 4).

DISCUSSION

IL-6 increased after surgery in a fashion as previously described (2-3, 10, 12, 16, 22, 27-28). Changes begin as early as 75-150 minutes after incision and high levels were maintained throughout the follow-up period. Absolute values are not different from the ones quoted in literature for uncomplicated surgery, but interindividual variations are very large. No obvious alterations in IL-6 levels could be noted in resting volunteers, suggesting that changes described in patients are specific to surgical trauma. Resting values of TNFα appeared to be in a rather wide range (14-37 pg/ml) with higher values in the two patients that received parenteral nutrition, suggesting a possible involvement of intravenous alimentation in cytokine balance. TNFα levels tended to fall in resting volunteers, supporting previous data that showed a possible involvement of catecholamines (32) and cAMP (29) in the cytokine balance. A similar decrease in TNFα levels in patients in the early phase of the operation is consistent with a change in body position. That would also explain the temporary elevation of TNFα levels in patient 3 (figure 3) in whose case an epidural catheter was first installed requiring a sitting position for about 30 minutes. TNFα levels then increased in all cases 45-120 minutes from laparotomy

with peak levels of similar amplitudes, irrespective to preoperative levels and a trend to recover towards baseline at the end of the observation period.

TNFα has important roles in the development of inflammation and in the local non-specific host defence (6, 19, 34-35) but systemic effects are without exception very toxic for individuals (6, 31) TNFα physiologic role appears to be local in the development of inflammation, and strict control must prevent dispersion of toxic levels in circulation. On the contrary, IL-6 has mostly systemic effects (33). IL-6 plasma levels have been found to correlate with the magnitude of trauma and with the amplitude of the hepatic APP response, supposed to improve the ability of host survival after injury (37). TNFα and IL-6 are the main cytokines known to be involved in the inflammatory response to trauma and their dynamics during such major injury should be correlated with the normal body reaction and defending mechanisms.

Further studies are required to evaluate monocytes response to injury and their regulatory mechanism during surgical trauma, which might uncover a genetical or molecular mechanism that control cytokines production *in vivo*.

REFERENCES

1. Andus T., Geiger T., Hirano T. et all., Recombinant human B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/ IFN-b2) regulates b-fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells, *Febs Lett*, 1987, 221, 18-22.
2. Baigrie R.J., Lamont P.M., Dallman M., Morris P.J., The release of interleukin 1-b (IL-1b) precedes that of interleukin 6 (IL-6) in patients undergoing major surgery, *Lymphokine and Cytokine Research*, 1991, 10, 253-256.
3. Baigrie R.J., Lamont P.M., Kwiatkowski D., Dallman M.J., Morris P.J., Systemic cytokine response after major surgery, *Br J Surg*, 1992, 79, 757-760.
4. Bauer J., Ganter U., Geiger T. et all., Regulation of interleukin-6 expression in cultured human blood monocytes and monocyte-derived macrophages, *Blood*, 1988, 72,1134-1140.
5. Baumann H., Gauldie J., Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation, *Mol Biol Med*, 1990, 7,147-159.
6. Beutler B., Cerami A., The biology of cachectin/TNF - a primary mediator of the host response, *Ann Rev Immunol*, 1989, 7, 625-655.
7. Brown G.E., Lanser M.E., Control of acute-phase protein production, in *Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis*, Faist E., Ninnemann J., Green D. eds., Ed. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1989, 219-227.
8. Castell J.V., Gómez-Lechon J.M., Martina D. et all, Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes, *Febs Lett*, 1989, 242, 237-239.
9. Cruickshank A.M., Fraser W.D., Burns H.J.G., Van Damme J., Shenkin A., Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity, *Clinical Science*, 1990, 79, 161-165.
10. Di Padova F., Pozzi C., Tondre M.J., Tritapepe R., Selective and early increase of IL-1 inhibitors, IL-6 and cortisol after elective surgery, *Clin Exp Immunol*, 1991, 85, 137-142.
11. Dufaux B., Order U., Plasma elastase-a1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor, and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise, *Int J Sports Med*, 1989,10, 434-438.
12. Espersen G.T., Elbak A., Ernst E. et all., Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood, *APMIS*, 1990, 98, 395-400.
13. Függer R., Hamilton G., Steininger R., Mirza D., Schulz F., Mühlbacher F., Intraoperative estimation of endotoxin, TNFα and IL-6 in orthotopic liver transplantation and their relation to rejection and postoperative infection, *Transplantation*, 1991, 52, 302-306.
14. Geiger T., Andus T., Klapproth J., Hirano T., Kishimoto T., Heinrich P.C., Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 *in vivo*, *Eur J Immunol*, 1988,18, 717-21.

15. Hall G.M., Desborough J.P., Interleukin-6 and the metabolic response to surgery, *Br J Anaesth*, 1992 ; 69 : 337-338.

16. Hamilton G., Tüchy G., Hamilton B., Intraoperative kinetics and regional distribution of interleukin-6 during human liver transplantation, *Transplantation*, 1992, 54, 746-748.

17. Hasselgren P., Pedersen P., Sax H.C., Warner B.W., Fischer J.E., Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis, *Arch Surg*, 1988 ; 123, 992-999.

18. Kinney J.M., The metabolic response to injury, in *Nutritional Aspects of Care in the Critically Ill*, Richards JR & Kinney JM eds., Ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York, 1977, 95-133.

19. Kohase M., Hernriksen-DeStefano D., May L.T., Vilcek J., Sehgal P.B., Induction of b2-interferon by tumor necrosis factor : a homeostatic mechanism in the control of cell proliferation, *Cell*, 1986, 45, 659-666.

20. Myers M.A., Fleck A., Sampson B., Colley C.M., Bent J., Hall G., Early plasma protein and mineral changes after surgery : a two stage process, *J Clin Pathol*, 1984, 37, 862-866.

21. Ohzato H., Yoshizaki K., Nishimoto N. et all., Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status : Detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery, *Surgery*, 1992 ; 111 : 201-209.

22. Oka Y., Murata A., Nishijima J. et all., Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications, *Cytokine*, 1992 ; 4 : 298-304.

23. Parry-Billings M., Baigrie R.J., Lamont P.M., Morris P.J., Newsholme E.A., Effects of major and minor surgery on plasma glutamine and cytokine levels, *Arch Surg*, 1992, 127, 1237-1240.

24. Perlmutter D.H., Dinarello C.A., Punsal I.P., Colten H.R., Cachectin/tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase gene expression, *J Clin Invest*, 1986, 78,1349-1354.

25. Ritchie D.G., Fuller G.M., Hepatocyte-stimulating factor : a monocyte-derived acute-phase regulatory protein, *Annals of NY Acad Sci*, 1983, 490-502.

26. Shalaby M.R., Waage A., Aarden L., Espevik T., Endotoxin, tumor necrosis factor-α and interleukin 1 induce interleukin 6 production *in vivo*, *Clin Immunol Immunopathol*, 1989, 53, 488-498.

27. Shenkin A., Fraser W.D., Series J. et all., The serum interleukin 6 response to elective surgery, *Lymphokine Research*, 1989, 8,123-127.

28. Sweed Y., Puri P., Reen D., Early induction of IL-6 in infants undergoing major abdominal surgery, *J Pediatr Surg*, 1992, 27, 1033-1037.

29. Taffet S.M., Regulation of TNF gene expression by lipopolysaccharide, cyclic AMP and interferon, in *Monokines and Other Non-Lymphatic Cytokines*, Powanda M.C., Oppenheim J.J., Kluger M.J., Dinarello C.A. eds., Ed. Alan R. Liss Inc, New York, 1988, 67-72.

30. Tosato G., Jones D.K., Interleukin-1 induces interleukin-6 production in peripheral blood monocytes, *Blood*, 1990, 75,1305-1310.

31. Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F. et all., Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin, *Science*, 1986, 234, 470-474.

32. van Gool J., van Vugt H., Helle M., Aarden L.A., The relation among stress, adrenalin, interleukin 6 and acute phase proteins in the rat, *Clin Immunol Immunopathol*, 1990, 57, 200-210.

33. Van Snick J., Interleukin-6 : an overview, *Annu Rev Immunol*, 1990, 8, 253-278.

34. Vilcek J., Palombella V.J., Henriksen-DeStefano D. et all., Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors, *J Exp Med*, 1986, 163, 632-643.

35. Wong H.W.G., Goeddel D.V., Biological activities and production of TNFα ; in *Monokines and Other Non-Lymphatic Cytokines*, Eds : Powanda MC, Oppenheim JJ, Kluger MJ, Dinarello CA. eds., Ed. Alan R. Liss Inc., New York, 1988, 251-260.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

EFECTELE PREDNISONULUI ASUPRA HIPERCREŞTERII GINGIVALE INDUSE CU CICLOSPORINĂ A LA ŞOBOLAN

M. Costuleanu*, Natalia Costuleanu, Liliana Foia**, Vasilica Săilă*****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
*Disciplina de Fiziopatologie
**Disciplina de Biochimie
***Disciplina de Pedodonţie

PREDNISON EFFECTS ON CYCLOSPORIN A-INDUCED GINGIVAL OVERGROWTH IN RATS (Abstract) : Cyclosporin A represents the election drug for the treatment of transplant reject. The gingival overgrowth is associated with relative high incidence in cyclosporin A treatment. Our results showed that prednison had a reducing effect on gingival overgrowth experimentally induced by cyclosporin A in rats. Thus, it increased ARN and protein synthesis and reduced DNA synthesis and hyperplasia. **Key words :** CYCLOSPORIN A, GINGIVAL OVERGROWTH, PREDNISON, DNA, RNA.

INTRODUCERE

Ciclosporina A reprezintă în acest moment imunosupresorul de elecţie în transplante, prin inhibarea specifică a subpopulaţiilor de limfocite T şi datorită blocării secreţiei unor limfokine (5). În acelaşi timp însă, hipercreşterea gingivală indusă de ciclosporina A este prezentă la mulţi pacienţi (8). Astfel, incidenţa hipercreşterii gingivale variază între 10 şi 70%. Mai mult chiar, eficienţa eventuală a ciclosporinei A a fost testată şi în alte entităţi patologice, precum diabetul zaharat tip I, sindromul Bechet, psoriasis şi alte afecţiuni dermatologice (3). Această mărire a spectrului de indicaţii probabil va duce la o creştere a utilizării ciclosporinei A şi, astfel, este posibilă o creştere a incidenţei efectelor adverse.

O serie de studii au sugerat că hipercreşterea gingivală indusă de ciclosporina A ar fi legată, în parte, de o serie de iritanţi locali (precum placa dentară, calculii dentari prezenţi, imperfecţiunea protezelor dentare şi efectele respiraţiei pe gură), în timp ce alte studii consideră concentraţia plasmatică şi/sau dozele administrate ca fiind elementele determinante (7). Unele dintre teoriile propuse (1) se concentrează în principal asupra componentelor matricei celulare precum acumularea glicozaminoglicanilor, hipersinteza de colagen datorată influenţei substanţei medicamentoase asupra populaţiei de fibroblaste (heterogenitate genetică) sau prevenirea degradării colagenului prin influenţarea activităţii colagenazei. Hipercreşterea gingivală indusă de ciclosporina A ar fi un rezultat al interacţiunii dintre medicament şi/sau metaboliţii săi şi celulele gingivale (3). Astfel, metabolitul major al ciclosporinei A, OL-17, amplifică proliferarea fibroblastelor şi poate induce şi efecte stimulatorii şi efecte inhibitorii în populaţiile de fibroblaste (4). Oricum, etiologia exactă rămâne necunoscută.

Efectele metabolice principale ale glucocorticoizilor se manifestă asupra metabolismului proteic şi carbohidraţilor. Sinteza proteică este scăzută, iar catabolismul proteic accentuat. Administraţi terapeutic, glucocorticoizii prezintă efecte puternice anti-inflamatorii şi imunosupresoare. Afectează toate tipurile de reacţii inflamatorii, indiferent dacă sunt produse de germeni patogeni, stimuli fizici sau chimici sau răspuns inflamator inadecvat. De asemenea, reduc vasodilataţia şi migrarea leucocitară, induc neutrofilie, monocitopenie, reduc producerea şi eliberarea de produşi toxici din macrofage şi neutrofile (radicali liberi, enzime etc.). Fibroblastele sunt mai puţin active în prezenţa glucocorticoizilor, producând mai puţin colagen şi glicozamino-glicani. Osteoblastele sunt inhibate iar activitatea osteoclastelor este amplificată. Pot inhiba generarea de eicosanoizi. Componentele complementului sunt reduse în timpul tratamentului cu corticoizi. Pot reduce sinteza de limfokine (IL - 2, IL - 1 etc.) sau a factorului de necroză tumorală (TNF-α). De asemenea, corticoizii pot inhiba expresia genică şi deci sinteza moleculelor de adeziune cu implicaţii fundamentale în procesele inflamatorii.

De aceea, am testat influenţa prednisonului asupra hipercreşterii gingivale induse de ciclisporina A într-un model experimental, la şobolani.

MATERIAL ŞI METODĂ

Inducerea hipercreşterii gingivale cu ciclosporină A

S-a lucrat pe şobolani Wistar masculi, în vârstă de 6 săptămâni, cântărind 100-120 g. Înaintea începerii experimentului, microflora orală indigenă a fost suprimată prin administrarea directă, la nivelul cavităţii bucale, de penicilină G (0,1 ml, 40.000 U.I./ml) şi tetraciclină-HCl în alimente (4 mg/g aliment) timp de 2 zile. Începând cu ziua 1-a de experiment şobolanii au fost divizaţi în 3 loturi de câte 5 animale fiecare, hrănite şi crescute în condiţii identice de laborator. Lotul I a fost martor şi nu a primit nici o substanţă. Loturile II şi III au primit timp de 5 săptămâni 10 mg/kg/zi p.o. ciclosporină A prin gavaj gastric (pe sondă endogastrică). În plus, lotul III a primit Prednison 10 mg/kg/zi p.o. (pe sondă endogastrică) începând din ziua 1-a de experiment.

Fiecare şobolan a fost cântărit în fiecare săptămână în vederea urmăririi efectelor ciclosporinei A asupra procesului de creştere şi pentru recalcularea dozei de administrat.

Determinarea hipercreşterii gingivale s-a făcut prin măsurarea adâncimii şanţului gingival (6). La sfârşitul experimentului, şobolanii au fost sacrificaţi şi mandibula a fost extirpată pentru evidenţierea gradului de hipercreştere gingivală dezvoltată în fiecare lot. Condilii mandibulari, împreună cu primul, al 2-lea şi al 3-lea molar au fost îndepărtaţi împreună cu ţesutul moale din jur pentru măsurarea microscopică la nivelul cuspidului mezial al primului molar atât drept şi stâng, utilizând un microscop stereoscopic de disecţie şi un film subţire de diapozitiv pe care au fost desenate benzi subţiri de 100 μm.

Studiul s-a desfăşurat în conformitate cu „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", publicat în 1996 de către U.S. National Academy of Sciences, şi a fost aprobat de Comitetul de Etică al Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr. T.Popa" Iaşi.

Determinarea acizilor nucleici

După îndepărtarea mandibulei şi măsurarea adâncimii şanţului gingival, ca mai sus, ţesutul gingival a fost disecat şi introdus în KOH 0,3 M, timp de 90 minute, la 37°C. Preparatele au fost apoi introduse în gheaţă timp de 10 minute. A urmat centrifugarea la 2500xg, timp de 7 minute, şi *supernatantul* îndepărtat şi folosit mai departe pentru cuantificarea ARN cu orcinol (vezi mai jos).

Depozitele au fost mai departe tratate cu acid percloric 10% şi încălzite la 70°C, timp de 20 minute, pentru solubilizarea ADN-ului. Soluţia obţinută a fost centrifugată la 500xg timp de 10 minute. Proba cu ADN a fost mai departe hidrolizată în 10% acid acetic, prin încălzire la 95°C, 10 minute. O parte probă a fost diluată cu 2 părţi apă, peste care s-au adăugat 5 părţi reactiv difenilamină (1 g difenilamină dizolvat în 100 ml acid acetic glacial şi 2,5 ml acid sulfuric concentrat). Amestecul a fost încălzit într-o baie ce fierbea timp de 10 minute. Proba s-a răcit şi a fost citită spectrofotometric la 595 nm, utilizând un spectrofotometru UV-VIS cu diode-array, Hewlett-Packard HP 8453 şi un soft aferent, ChemStation. Cuantificarea s-a făcut comparând probele cu un standard reprezentat de 2-deoxi-D-riboză (Sigma), 10-200 μg/ml.

Supernatantul conţinând ARN, izolat ca mai sus, 100 μl, a fost adăugat la 2 ml reactiv orcinol (0,30 g orcinol în 100 ml HCl concentrat la care se adaugă 4 picături dintr-o soluţie de clorură ferică) şi amestecul a fost încălzit 10 minute într-o baie de apă care fierbea. Proba a fost răcită şi absorbanţa măsurată la 665 nm, spectrofotometric. Cuantificarea s-a făcut comparând probele cu un standard reprezentat de ARN (Sigma), 10-200 μg/ml.

Determinarea proteinelor

Cuantificarea proteinelor s-a făcut spectrofotometric, prin metoda Lowry, utilizând reactivul cu fenol Folin-Ciocâlteu în hidrolizatele de ţesut obţinute ca mai sus. Standardul a fost reprezentat de albumină serică bovină, fracţia V(Sigma), 0-400 μg / ml.

Raportul ADN/proteine şi raportul ARN/proteine

Acestea au fost obţinute prin împărţirea valorilor pentru ADN şi ARN la proteinele dintr-un miligram de ţesut.

Interpretarea statistică a datelor s-a făcut utilizând testul t-Student şi testul de varianţă ANOVA. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic pentru o valoare $p<0,05$ şi au fost exprimate ca valoare medie±D.S. (n=5 pentru fiecare lot).

REZULTATE

Adâncimea şanţului gingival la nivelul cuspidului mezial al primului molar, exprimată ca valoare medie ± D.S. (n = 5), la lotul de control (care nu a primit ciclosporină A), a fost la sfârşitul experimentului de 500±20 μm. La lotul II, tratat cu ciclosporină A, adâncimea şanţului gingival a fost de 994±45 μm iar la lotul III, tratat cu ciclosporină A şi prednison, de 846±49 μm. Aceste rezultate arată o reducere cu aproximativ 15% a hipercreşterii gingivale induse de ciclosporina A sub tratament cu prednison.

Rapotul ARN/proteine şi raportul ADN/proteine sunt prezentate în tabelul I şi, respectiv, în tabelul II.

TABELUL I

Raportul ARN/proteine în hipercreşterea gingivală indusă de ciclosporina A şi ciclosporină A sub tratament cu prednison

Lotul	Raport ARN / proteine	Valoare procentuală faţă de martor (%)
Martor	0,7464 ±0,016	-
Ciclosporină A	0,6380 ±0,0016	85,47
Ciclosporină A + Prednison	0,7089 ±0,0609	94,97

TABELUL II

Raportul ADN/proteine în hipercreşterea gingivală indusă de ciclosporina A şi ciclosporină A sub tratament cu prednison

Lotul	Raport ARN / proteine	Valoare procentuală faţă de martor (%)
Martor	0,6945 ±0,0281	-
Ciclosporină A	0,7919 ±0,0453	114,01
Ciclosporină A + Prednison	0,7455 ±0,0208	107,32

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

După cum se poate observa din datele de mai sus (dar şi din referinţa 2), ciclosporina A 10 mg/kg/zi, administrată p.o. timp de 6 săptămâni, induce o scădere (aproximativ 15%, semnificativă statistic) a raportului ARN/proteine în comparaţie cu lotul de control, care nu a primit nici un tratament. Acest fapt echivalează cu o reducere a activităţii secretorii proteice la nivelul ţesutului gingival. Creşterea însă a raportului ADN/proteine la acelaşi lot (aproximativ 14%, semnificativă statistic) demonstrează prezenţa unui număr crescut de celule la acest nivel, justificându-se aparenţa generală microscopică de fibroză hiperplazică. Conjugate, cele două raporturi nu ar arăta existenţa unei intense activităţi mitotice la nivelul ţesutului gingival de la animalele tratate cu ciclosporină A.

Prednisonul, 10 mg/kg/zi, induce un raport ARN/proteine cu 5,03% (nesemnificativ statistic) mai mic faţă de lotul de control, pe fondul unui raport ADN/proteine cu 7,32% (nesemnificativ statistic) mai mare decât cel de la acelaşi lot. Astfel, prednisonul a redus hipercreşterea gingivală indusă de ciclosporina A cu aproximativ 15%, efectele sale inhibitorii corelându-se cu o creştere a sintezei de proteine (exprimată prin ARN), dar şi cu o reducere a numărului de celule (exprimată prin ADN).

În toate aceste experimente s-au luat în calcul raporturile ARN/proteine şi ADN/proteine deoarece reflectă mai exact modificările ţesutului gingival.

Efectul de reducere a hipercreşterii gingivale induse de ciclosporina A s-ar datora modulării sintezei proteice şi de expresie genică de către corticoizi la nivelul ţesutului gingival.

BIBLIOGRAFIE

1. Brown R.S., Beaver W.T., Bottomley W.K., On the mechanism of drug - induced gingival hyperplasia, *J Oral Pathol Med*, 1991, 20, 201-209.
2. Costuleanu M., Ursache M., Costuleanu, N., Efectele doxiciclinei asupra hipercreşterii gingivale induse experimental cu Ciclosporină A la şobolan, *Medicina Stomatologică*, 1999, 3, 19-22.
3. Fu E., Nieh S., Chang H-L., Wang S-L., Dose-dependent gingival overgrowth induced by cyclosporin in rats, *J Periodontol*, 1995, 66, 594-598.
4. Jacobs D., Buchanan J., Cuchens M., Hassell T., The effect of cyclosporin metabolite OL - 17 on gingival fibroblast subpopulations, *J Dent Res*, 1990, 69, 221-226.
5. Kaufmann Y., Chang A.E., Robb R.J., Rosenberg S.A., Mechanism of cyclosporin A. Inhibition of lymphokine secretion studied with antigen stimulated T cell hybridomas, *J Immunol*, 1984, 133, 3107-3111.
6. Morisaki I., Kitamura K., Kato K., Marukawa Y., Mihara J., Age dependendy of cyclosporin A-induced gingival overgrowth in rats, *Pediatr Dent*, 1993, 15, 414 - 417.
7. Seymour R.A., Smith D.G., The effect of a plaque control program on the incidence and severity of cyclosporin - induced gingival changes, *J Clin Periodontol*, 1991, 18, 107-116.
8. Wondimu B., Reinholt F.P., Modeer T., Stereologic study of cyclosporin A - induced gingival overgrowth in renal transplant patients, *Eur J Oral Sci*, 1995, 103, 199-206.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

AUTOMEDICAŢIA CA FACTOR DE RISC PENTRU EFECTELE SECUNDARE MEDICAMENTOASE

Cristina Gavrilescu*, D. Munteanu*, Maria Stătescu*, Rodica Waskiewicz, J. Hurjui*, O.C. Mungiu*****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
*Clinica a V-a Medicală
**Spitalul Universitar C.F. Iaşi
Facultatea de Medicină
***Disciplina de Farmacologie şi Toxicologie

THE AUTOMEDICATION : RISK FACTOR FOR SIDE-EFFECTS OF DRUGS (Abstract) : The auto medication, encouraged by the society for some economical advantages, is not a safe practice. In order to determine its consequences, we accomplished a cross-sectional study in the Vth Internal Clinic of Medicine Iassy. We have questioned 116 patients on the frequency of using a medication indicated by a doctor or by their own opinion, and on the frequency of a consequent side-effect. The practice of auto medication was involved in 37.8% of patients, 15% of them taking drugs daily. This auto medication involves especially young people, women and the intellectuals, and those who rarely consult a doctor. The drugs involved most frequently were the nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the analgesics, the tranquillizers and the antiallergics. The number of the side-effects experienced during their lives was of 50.6% in patients under chronic treatments, and of 50% in patients that generally take medication of their own advise. Considering the low medical severity of the symptoms for which the patients practice an auto medication, the great number of the side - effects is a very high assumed risk. The severity of the adverse reactions was generally higher in the chronic treatments, but there also appeared severe side-effects in patients with auto medication, such as gastro duodenal ulcer, interstitial nephropathy, hypertensive crisis, deafness. The auto medications expose the patients to the risk of using a higher dose, an inappropriate way of administration, or an unwanted interaction with another drug. The patients who take medicaments on their own, going rarely to a medical cabinet, have also the risk of experiencing side - effects that will be diagnosed (and treated) rarely or never by a doctor. **Key words** : AUTOMEDICATION, SIDE - EFFECTS.

INTRODUCERE

Automedicaţia reprezintă folosirea unei terapii medicamentoase de către un pacient, care recurge la aceasta fără a solicita avizul unui medic (7,8). Medicamentele utilizate în acest mod sunt în marea lor majoritate dintre cele care se eliberează fără prescripţie medicală (în rare cazuri este vorba despre medicamente procurate de la alte persoane, care au beneficiat de o consultaţie şi de indicaţiile unui medic, sau despre preparate din „microfarmacia" familială – ce cuprinde medicamente mai vechi, nefolosite (1, 2, 6).

Există o opinie care încurajează această practică avantajoasă din punct de vedere economic, deoarece costul ei nu este suportat de organismele sociale, iar beneficiul revine în principal firmelor farmaceutice. Dar se manifestă şi o atitudine opusă, care demonstrează că automedicaţia nu constituie o practică anodină, ea implicând unele riscuri serioase, cum ar fi :

- întârzierea diagnosticului ;
- mascarea semnelor bolii de bază, ce nu mai poate fi recunoscută ;
- apariţia de reacţii adverse medicamentoase şi de interacţiuni nedorite (3, 4, 5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Am realizat un studiu transversal în Clinica a V-a Medicală, Spitalul Universitar C.F. Iaşi pentru evidenţierea proporţiilor şi a consecinţelor automedicaţiei.

În cadrul anchetei s-a folosit un chestionar care a cuprins întrebări referitoare la sex, vârstă, profesie, mediu, apelarea la servicii medicale, tratamente administrate în mod cronic şi pentru ce afecţiune, frecvenţa folosirii automedicaţiei şi pentru ce afecţiune. Cele mai importante întrebări au fost legate de efectele adverse medicamentoase (diagnostic, tipul de medicament la care a apărut - prescris de medic sau administrat din proprie iniţiativă, respectiv afecţiunea tratată). Înaintea anchetei, pacienţilor le-a fost explicat obiectivul studiului, precum şi criteriile de incriminare folosite în diagnosticul de reacţie adversă medicamentoasă.

REZULTATE

Au răspuns la chestionar 116 pacienţi, cu predominenţa sexului feminin (56,1%), iar vârsta medie a fost de 55 ani (cea mai mică de 18, iar cea mai mare de 81) (fig. 1).

Profesia pacienţilor intervievaţi a arătat frecvenţa crescută a muncitorilor (26,7%), urmaţi de funcţionari (15,5%), agricultori (13,8%), liber profesionişti (14,7%), intelectuali (10,3%) şi şomeri, respectiv pensionari cu un procent de câte 9,5%, iar în privinţa mediului cei mai mulţi au provenit din mediul urban (70,7%).

Au apelat la medic :

- niciodată sau rareori : 45 pacienţi (38,8%), mai ales cei cu vârsta <35 ani, sex masculin, de profesie muncitori ;
- cel puţin o dată pe an : 51 pacienţi (43,9 %), mai ales pacienţii care lucrează în Siguranţa Circulaţiei, de sex masculin cu vârste între 25-55 ani şi pacientele cu vârste între 25-45 ani ;
- de mai multe ori : 20 pacienţi cu vârsta >65 ani (17,2%), în general cei cu profesii intelectuale.

Un număr de 64,7% pacienţi erau sub un tratament cronic pentru diferite afecţiuni, dintre care mai frecvente au fost cele cardiovasculare (45,3%), respiratorii (14,6%) şi reumatismale (13,3%), mai rar pentru alte afecţiuni (digestive, metabolice, hematologice şi psihiatrice). Automedicaţia a fost utilizată de 46 pacienţi (37,8%), iar dintre aceştia 15,2% au folosit medicamente din proprie iniţiativă zilnic.

Distribuţia pe sexe şi pe vârste a pacienţilor care au recurs la automedicaţie arată prezenţa unui număr mai mare de paciente, precum şi a grupelor de vârstă între 25-45 ani (fig. 2). În privinţa mediului şi a profesiei, chestionarul a arătat aceeaşi frecvenţă crescută a celor din mediul urban (80,4%), iar profesional au prevalat intelectualii (26%), urmaţi la mică distanţă de muncitori, liber profesionişti şi funcţionari (aprox. 20%).

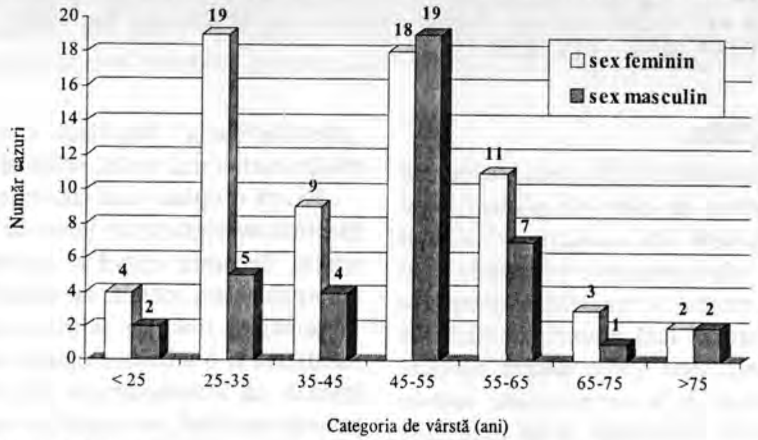


Fig. 1. Distribuţia pe sexe şi pe grupe de vârstă a pacienţilor chestionaţi

Cele mai frecvente motive pentru care s-a recurs la automedicaţie au fost : durere reumatismală (15,7%), cefalee (14,3%), insomnie (15,7%), astenie (10%), manifestări alergice (7,1%), contracepţie (10%) şi alte afecţiuni (27,2%).

Dintre medicamentele folosite frecvent din proprie iniţiativă enumerăm : analgezice şi antiinflamatorii nesteroidiene (24,2%), vitamine (12,6%), tranchilizante (10,3%), antibiotice şi hipnotice câte 8,1% cazuri.

Pacienţii care au recurs la automedicaţie au fost :

- 12 cazuri (26,1%) pacienţi care recurg anual la o consultaţie medicală ;
- 34 cazuri (73,9%) pacienţi ce recurg rar la serviciile medicale.
- 41 cazuri (89,1%) pacienţi care nu se aflau sub tratament cronic ;
- 5 cazuri (10,9%) au fost pacienţi aflaţi sub tratamente cronice.

Efectele adverse ale unei medicaţii au fost experimentate de 59 de pacienţi, cu vârste cuprinse mai frecvent în grupele 25-35,

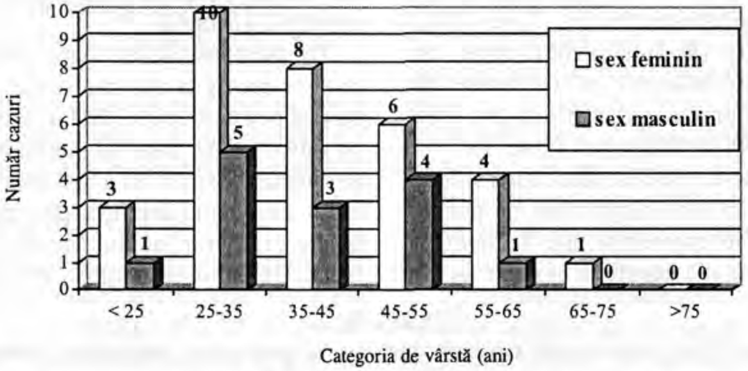


Fig. 2. Distribuţia pe sexe şi vârstă a pacienţilor care au recurs la automedicaţie.

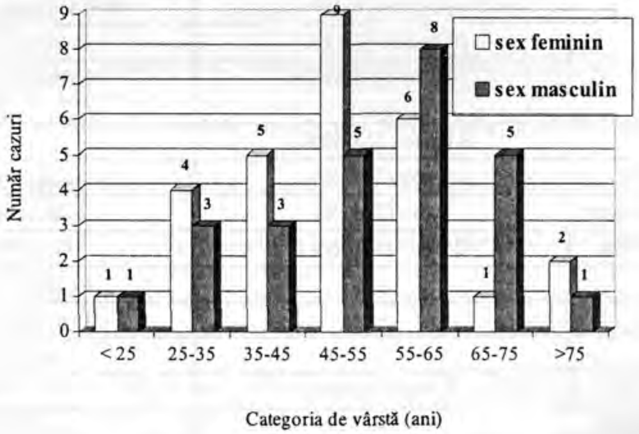


Fig. 3. Distribuţia pe sexe şi vârstă a pacienţilor care au experimentat efecte adverse.

respectiv 45-55 ani, dintre care 64,4% aflaţi sub o medicaţie cronică, iar 35,6% recurgeau la automedicaţie.

Distribuţia pe vârste şi pe sexe a pacienţilor ce au experimentat efecte adverse a arătat o frecvenţă mai mare la sexul feminin şi la grupa de vârstă 45-75 ani (fig. 3).

Diagnosticul a fost pus de medic în 31 cazuri (75,6%) la pacienţii aflaţi sub tratamente cronice şi în 10 cazuri (24,4%) la cei care au recurs la automedicaţie (în rest a fost vorba de autodiagnostic).

Medicul a stabilit diagnosticul de reacţie adversă medicamentoasă în majoritatea cazurilor cu reacţii importante (hepatită cronică, nefropatie interstiţială, criză hipertensivă, ulcer duodenal şi hiperglicemie). Autodiagnosticul a fost practicat de pacienţi pentru efecte adverse uşoare (cefalee, dureri abdominale, greţuri, vărsături şi constipaţie), dar şi pentru efecte cu urmări relativ severe, dar asupra cărora erau corect instruiţi (ex. hipoglicemie, criză hipertensivă) (tabel I).

Ca profesie au prevalat muncitorii şi funcţionarii, dar credem că numărul de pensionari a fost subreprezentat faţă de numărul celor din populaţia generală, şi chiar faţă de cel din clinică - această eroare de selecţie a fost indusă de numărul celor pe care i-am găsit disponibili, şi în acelaşi timp capabili de a răspunde unui asemenea chestionar. Din punct de vedere al vârstei, grupele cele mai reprezentative au fost 25-35 ani, respectiv 45-55 ani (nereflectând poate cel mai fidel structura reală a celor ce recurg la medicamente în populaţia generală).

Cel mai des au fost consultaţi, după cum ne aşteptam, pacienţii vârstnici, pensionari, mai ales din mediul urban, iar din restul categoriilor mai ales pacienţii cu profesii intelectuale şi de sex feminin. Un număr surprinzător de mare de pacienţi (64,7%) erau sub tratamente cronice - explicat probabil de un bias de preselecţie (lotul fiind ales dintre pacienţii unui spital, şi nu din populaţia generală).

De asemenea a fost foarte mare numărul celor ce recurg la automedicaţie (37,8%), în general pentru afecţiuni fără o severitate mare. Numărul celor care îşi autoadministrează medicamente zilnic nu a fost prea mare (doar 6,0% din totalul lotului), dar totuşi semnificativ (15% din totalul bolnavilor care au recurs la automedicaţie). Aceşti pacienţi proveneau mai ales din mediul urban, fiind de profesie : majoritatea celor cu munci intelectuale, 27% dintre muncitori, 25% dintre agricultori şi 18% dintre pensionari.

TABELUL I

Repartiţia efectelor adverse experimentate de pacienţi cu medicaţie cronică sau după automedicaţie

	Efecte adverse experimentate la o medicaţie cronică (38 cazuri)	Efecte adverse experimentate după automedicaţie (23 cazuri)
Cefalee	16 cazuri (42,1%)	2 cazuri (8,72%)
Dureri abdominale, greţuri şi vărsături	7 cazuri (18,42%)	4 cazuri (17,39%)
Hipoglicemie	9 cazuri (23,68%)	-
Criză hipertensivă	1 caz (2,63%)	1 caz (4,34%)
Erupţii medicamentoase	1 caz (2,63%)	2 cazuri (8,69%)
Ulcer gastro-duodenal	2 cazuri (5,26%)	1 caz (4,34%)
Diaree	-	4 cazuri (17,39%)
Constipaţie	-	3 cazuri (13,04%)
Ototoxicitate	-	1 caz (4,34%)
Hepatită cronică	1 caz (2,63%)	-
Nefropatie interstiţială	-	1 caz (4,34%)
Fotosensibilitate	-	1 caz (4,34%)

Acei pacienţi care recurgeau cel mai frecvent la automedicaţie, foloseau mai ales : analgezice şi antiinflamatorii nesteroidiene (24,2%), vitamine (12,6%), tranchilizante (10,3%), antibiotice (8,1%) şi hipnotice (8,05%). Alte droguri utilizate, dar cu frecvenţă mai mică au fost antihistaminice, antispastice, antiulceroase, antianginoase, diuretice şi antifungice.

Comparând numărul celor care iau medicamente din proprie iniţiativă şi numărul de efecte adverse la pacienţii de acelaşi sex şi din aceeaşi grupă de vârstă, a reieşit că :

- mai frecvent recurg la automedicaţie persoanele cu munci intelectuale din mediul urban ;
- frecvenţa efectelor adverse este mai mare la persoanele tinere, dar severitatea lor a fost mai mare la persoanele vârstnice.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Au recurs la automedicaţie 46 pacienţi (37,8% dintre cei chestionaţi) şi s-au aflat sub tratamente cronice 75 pacienţi (64,7% din total), iar numărul de efecte adverse a fost de 23 cazuri în prima situaţie (34,4% din total) şi de 38 cazuri (65,6%) în cea de a doua. Un procent de 50,6 % dintre cei ce sunt sub tratament cronic şi 50% dintre cei care au recurs la automedicaţie au experimentat măcar o dată în viaţă un efect advers.

Având în vedere banalitatea simptomelor pentru care se recurge la automedicaţie, considerăm că numărul de reacţii adverse experimentate este un risc asumat prea costisitor.

S-a constatat că severitatea efectelor adverse la pacienţii aflaţi sub tratamente cronice este mai mare, având în vedere şi medicaţia mai agresivă folosită, dar există şi reacţii adverse destul de severe printre cei care îşi autoadministrează medicamente (ex : ulcer gastro-duodenal, ototoxicitate, nefropatie interstiţială şi criză hipertensivă).

Automedicaţia expune pacienţii la riscul de a nu folosi doza sau modalitatea de administrare adecvată, sau de a suferi interacţiuni medicamentoase cu alte substanţe (dintre care unele pot fi prescrise chiar de către medic pentru boli cronice). În plus, cei ce recurg la automedicaţie, nefiind pacienţi „obişnuiţi" ai cabinetelor medicale, riscă să nu fie diagnosticaţi, sau diagnosticaţi prea tardiv de apariţia unui efect advers.

În concluzie, automedicaţia nu este o practica inofensivă, ci expune populaţia la numeroase riscuri, de aceea ar fi necesară o informare publică asupra efectelor sale, având ca scop descurajarea acestei practici nocive.

BIBLIOGRAFIE

1. Ankri J., LeDisert D., Henrard J.C., Comportements individuels face aux medicaments, *Santé Publique*, 1995, 4, 427-441.
2. Blenkinsopp A., Bradley C., Patients, society and the increase in self medication, *BMJ*, 1996, 312, 629-632.
3. Dhivert J.C., L'automedication chez les sujets agees. A propos d'un modéle d'enquete, *Med Hyg*, 1984, 42, 1654-1657.
4. Honig P.K., Gillespie B.K., Drug interactions between prescribed and over-the-counter medication, *Drug Safety*, 1995, 13, 296-303.
5. Hughes F.C., Le Jeunne C., Sanbadu S., Enquête sur l'automédication, *Thérapie*, 1990, 45, 325-329.
6. Kiyingi K.S., Lanwo S.A., Drugs in the home : danger and waste, *World Health Forum*, 1993,14, 381-384.
7. Laure P., Enquête sur les usagers de l'automédication : de la maladie a la performance, *Thérapie*, 1998, 53, 127-135.
8. Mantastruc J.L., Bagheri H., Geraud T., Lapeyre-Mestre M., Pharmacovigilance de l'automédication, *Thérapie*, 1997, 52, 105-110.

DOMINANŢA CORONARIANĂ. IMPLICAŢII CLINICO-IMAGISTICE

L. Şorodoc*, Luminiţa Păduraru, D. Păduraru*****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica Urgenţe Medicale
**Disciplina de Neonatologie
***Disciplina de Anatomie Topografică şi Aplicată

CORONARY ARTERY DOMINANCE. CLINICAL AND IMAGISTICAL IMPLICATIONS (Abstract): The surgical, clinical and radiological importance of coronary artery dominance and the extreme variability in its description prompted us to undertake its study. We have noted coronary arteries limits, regional distribution and special areas arterial supply. The investigation was performed in 135 hearts, dissected after injection of colored substance in the coronary arteries, and 248 in vivo coronarographic images. The following results were obtained: Right coronary artery dominance (type B) was found in 52% of cases, type A (balanced dominance) in 25%, type C (strict distribution to its homonymous territory) in 13%, type D (left dominance by circumflex artery) in 6% and type E (left dominance by LAD) in 4%. This study allowed macroscopic evaluation of myocardium border-line between the two coronary systems. Statistically, right coronary artery is the main coronary artery related to impulse formation and conduction, and left coronary artery is mainly implicated in myocardial contraction. **Key words**: CORONARY ARTERY DOMINANCE; CORONARY ARTERY, CORONAROGRAPHY; MYOCARDIAL INFARCTION.

INTRODUCERE

Conceptul de dominanţă a uneia dintre cele două artere coronare cu ostiumuri în aortă, a fost propus pentru prima dată de Schlesinger în 1940: *„Artera dominantă este cea care asigură irigaţia porţiunii diafragmatice a septului interventricular şi porţiunea diafragmatică a peretelui ventriculului stâng"* (11).

Acestei definiţii i-au fost aduse critici venite din diverse zone de interes. Morfologii au obiectat asupra insuficientei precizii în delimitarea porţiunii diafragmatice a ventricolului stâng (VS), ştiind că această zonă este în majoritatea cazurilor partajată între cele două sisteme coronare. Doar în cazuri excepţionale artera coronară dreaptă (ACD) se distribuie peretelui inferior al VS în totalitate (artera intraventriculară posterioară - IVP întinsă până la incizura *apicis cordis* şi trunchiul retroventricular stâng - TRVS dezvoltat până la marginea postero-laterală cardiacă). În acelaşi timp, porţiunea diafragmatică a septului intraventricular (SIV) este dependentă în totalitate de ACD doar în condiţiile în care IVP atinge sau chiar depăşeşte incizura *apicis cordis*. O aplicare *ad literam* a definiţiei ar fi astfel nepractică şi inutilă, întrucât peste 90% din situaţii ar indica o dominanţă stângă (3,11).

S-a încercat corectarea acestor neclarităţi prin definirea ca sistem coronar dominant al aceluia care **atinge şi/sau depăşeşte *crux cordis*.** Şi în acest caz, există obiecţii, venite în special de pe poziţiile practicii clinice. Incidenţa şi importanţa funcţională sau prognostică a unui accident acut coronarian care interesează artere de pe faţa diafragmatică este incomparabil mai redusă comparativ cu zonele anterioare şi stângi. Aplicarea unui criteriu strict morfologic ca acesta, care ţine cont în special de lungimile arteriale a relevat dominanţa pe ansamblu în populaţia generală a ACD, ceea ce este în contradicţie cu poziţia sa secundară din punct de vedere clinico-patologic. Deşi controversat, acest punct de vedere s-a menţinut totuşi, considerându-se că stabilirea unui punct de reper atât de fix şi bine vizibil este cea mai bună alternativă pentru utilizarea practică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Materialul utilizat în studiu a cuprins atât piese cardiace necroptice - **135**, cât şi coronarografii in vivo - **248** (92F şi 156B).

Preparatele cardiace necroptice au fost selectate minuţios, fiind reţinute doar cele ale unor persoane despre care nu existau date ale unor afecţiuni cardiace preexistente, iar examenul necroptic a stabilit cauza de moarte, alta decât boala coronariană. Desigur, acest lucru nu exclude, aşa cum am şi constatat, o afectare coronariană uneori minimă, alteori mai extinsă, dar rămasă în stadiul subclinic. Substanţele radioopace şi colorante folosite au fost sulfatul de bariu şi oxidul de zinc. După injectare, piesele cardiace au fost radiografiate, apoi disecate.

Compararea realităţilor anatomice cu imaginile coronarografice postmortem, precum şi analiza din mai multe incidenţe a coronarografiilor in vivo ne-au permis aprecierea teritoriilor de distribuţie arterială şi încadrarea într-un tip de dominanţă coronariană.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Limitele teritoriilor coronare

A) Limita atrială. La nivelul atriilor există variaţii mai mari decât la nivel ventricular între teritoriile celor două sisteme arteriale coronare, datorate gradului mai mare de inconstanţă al arterelor atriale.

O demarcaţie foarte netă este dificil de marcat, dar, bazându-ne pe rezultatele statistice din observaţiile noastre, coroborate cu cele ale altor cercetători (8, 9, 11), putem afirma că în marea majoritate a cazurilor, separaţia la nivelul miocardului parietal atrial este situată spaţial la stânga septului interatrial. Artera coronară dreaptă vascularizează deci nu doar atriul drept (AD) ci şi majoritatea septului interatrial, precum şi o parte a atriului stâng (AS).

Linia de demarcaţie porneşte din porţiunea mijlocie a versantului anterior al domului atrial, parcurge feţele superioară şi posterioară ale AS, trece la stânga venelor pulmonare drepte, pentru a atinge şanţul coronar stâng posterior în zona sa mijlocie.

Elementul variabil cel mai important, implicat în această demarcaţie statistică, este artera atrială stângă inferioară. Dacă aceasta îşi are originea în artera coronară dreaptă (ACD), limita este cea descrisă. Dacă provine din artera circumflexă (ACx), linia de separare poate fi trasată la nivelul septului interatrial (7,10).

B) Limitele ventriculare. *Este necesar să se analizeze fiecare perete cardiac separat.*

Pe faţa sterno-costală a inimii, linia porneşte de la mijlocul infundibulului pulmonar, coboară la dreapta şanţului interventricular anterior la distanţă de aproximativ 10 mm, paralel cu acesta, pentru ca în regiunea apicală să se curbeze spre dreapta, pentru a atinge marginea dreaptă a cordului la 25 mm de incizura *apicis cordis* (punctul de terminare al arterei marginale drepte).

Pe faţa diafragmatică, de la nivelul marginii drepte a cordului, linia de separare are un traiect aproape orizontal până la încrucişarea şanţului interventricular posterior în treimea apicală, apoi se îndreaptă oblic ascendent şi spre stânga, până în porţiunea mijlocie a şanţului coronar stâng posterior.

Septul interventricular este vascularizat în regiunea apicală în aproximativ 80% din situaţii de către sistemul coronar stâng (artera interventriculară anterioară — IVA). În cele 2/3 bazale, coronara stângă (ACS) irigă prin arterele septale anterioare aproximativ 2/3 superioare ale septului interventricular (SIV) (6, 11). Restul este dependent de arterele septale inferioare ale arterei interventriculare posterioare (IVP). Când IVP este continuarea IVA, întreg septul aparţine sistemului coronar stâng. În concluzie, peste 3/4 din SIV sunt vascularizate de coronara stângă.

DOMINANŢA CORONARIANĂ

Analizând în ansamblu cazurile studiate de noi am obţinut următoare tipologii de distribuţie coronară (tabelul I.) :

Tip A (25%) : echilibrat ; fiecare coronară irigă ventriculul corespondent plus 1 cm din celălalt ventricul (ACS—anterior, ACD—posterior)

Tip B (52%) : predominanţă dreaptă, ACD se dezvoltă în defavoarea arterei circumflexe. Artera interventriculară anterioară de tip II (criteriu facultativ sau alternativ)

TIP C (13%) : intermediar, fiecare coronară se distribuie strict ventriculului său

Tip D (6%) : predominant stâng prin artera circumflexă (formează interventriculara posterioară)

Tip E (4%) : predominant stâng prin artera interventriculară anterioară, care urcă posterior până la *crux cordis*.

CONCLUZII

Analizând în ansamblu teritoriile de distribuţie ale celor două sisteme coronare, putem afirma că ACD, considerată ca dominantă în majoritatea cazurilor, irigă o masă miocardică contractilă net mai puţin importantă comparativ cu ACS.

Prin neta sa preponderenţă în vascularizaţia ţesutului excito-conductor, ACD este artera principală a funcţiei batmotrope şi dromotrope, în timp ce ACS rămâne artera principală a funcţiei inotrope. Acest fapt confirmă constatările statistico-clinice privind apariţia mai frecventă a tulburărilor de ritm şi de conducere în caz de ischemie în sistemul coronar drept.

Atriul stâng dispune de o vascularizaţie mai omogenă comparativ cu cel drept, în sensul că în peste 90% din situaţii primeşte doar ramuri din coronara omonimă, iar acestea prezintă o constanţă superioară arterelor atriale cu origine coronariană dreaptă.

În marea majoritate a cazurilor sistemul coronar drept irigă aproape în totalitate septul interatrial.

Utilizarea pe scară largă a mijloacelor de reperfuzie miocardică prin angioplastie coronariană sau terapie trombolitică, a impus în limbajul curent conceptele de „arteră infarctizată" şi „miocard ventricular cu risc" (1). Aceste noţiuni indică preocuparea de a identifica cu exactitate relaţia dintre o anumită arteră epicardică şi o arie a miocardului ventricular. Studiul nostru propune statistic un model de distribuţie coronariană, dar variaţiile sunt multiple, numeroşi factori fiind implicaţi, cei mai importanţi fiind cei genetici - congenitali şi dezvoltarea vaselor colaterale.

Merită amintită noţiunea de „infarct ectopic", propusă încă din 1938 (2), a cărei explicaţie este conferită de existenţa şi funcţionalitatea anastomozelor, dar în strictă relaţie cu tipul de dominanţă coronariană. În 90% din infarctele de miocard, artera ocluzată determină necroză în teritoriul său de distribuţie. În restul de 10% (WALLER B.F.) este interesat un teritoriu care aparţine altui vas. Fenomenul a fost denumit şi „infarct la distanţă" (11) sau „tromboză coronară paradoxală" (5). De exemplu, în urma unei stenozări progresive a IVA, peretele antero-septal al VS poate fi deservit compensator de fluxul provenit din IVP via anastomozele septale puternic dezvoltate. Într-o astfel de situaţie, ocluzia ACD poate determina infarct miocardic anteroseptal al VS. Recunoaşterea unei astfel de entităţi clinice şi procentul important de frecvenţă atribuit, reprezintă un argument nu doar pentru posibilitatea de dezvoltare a circulaţiei anastomotice, dar şi un indiciu pentru rolul excepţional funcţional jucat, în condiţii de stenoze aterosclerotice coronariene (4,11).

TABELUL I

Dominanţa coronariană calculată în funcţie de criteriul extinderii până la *crux cordis*

Tip A	Tip B	Tip C	Tip D	Tip E
ECHILIBRAT	DREPT	INTERMEDIAR	STÂNG	STÂNG
IVA + 1cm VD **IVP + 1 cm VS**	**TRVS(+), ACx(-)** **IVA - EFFLER II**	**IVA** **IVP**	**ACx → IVP**	**IVA → IVP**
25 %	**52 %**	**13 %**	**6 %**	**4 %**

BIBLIOGRAFIE

1. Barbash G.I., Reiner J., White H.D., Wilcox R.G., Armstrong P.W., Sadowski Z., Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction : mechanism of the „smoker's paradox" from the GUSTO - I trial, with angiographic insights. Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries, *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26, 1222-1229.
2. Bean W.B., Infarction of the heart III. Clinical course and morphologic findings, *Ann Intern Med*, 1938, 12, 71-78.
3. Byttcher M, Falk E., Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers, *J Cardiovasc Risk*, 1999, 6(5), 299-302.
4. Braunwald E., Heart disease, 5th eds., Ed. W.B. Saunders Company, New York, 1997.
5. Crawford T., The pathology of ischemic heart disease, in *Second Symposium on Advanced Medicine*, Ed. Butterworths, London, 1977, 48-51.
6. Den Heijer P., Foley D.P., Hillege H.L., Lablanche J.M., van Dijk R.B., Franzen D., Morice M.C., Serra A., de Scheerder I.K., Serruys P.W., The „Ermenonville" classification of observations at coronary angioscopy-evaluation of intra- and inter-observer agreement. European Working Group on Coronary Angioscopy - Groningen, *Eur Heart J*, 1994, 15(6), 815-822.
7. Frings A.M., Mayer B., Brcker W., Hengstenberg C., Willemsen D., Riegger G.A.J., Schunkert H., Comparative coronary anatomy in six twin pairs with coronary artery disease, *Heart*, 2000, 83, 47-50.
8. Miller St. W., Angiografic anatomy of the heart, in *Atlas of normal and variant angiographic anatomy*, Saadoon Kadir eds., Ed. W.B. Saunders Company, New York, 1991, 8-28.
9. Reig J., Jornet A., Petit M., Coronary arterial territories of the left ventricle : extension and exclusivity, *Surgical & Radiologic Anat*, 1994, 16(3), 281-285.
10. Sheifer S.E., Canos M.R., Weinfurt K.P., Arora U.K., Mendelsohn F.O., Gersh B.J., Weissman N.J., Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound, *Am Heart J*, 2000, 139, 4, 649-653.
11. Şorodoc L., *Studiul telomic şi sistemic al circulaţiei coronariene*, Teză de doctorat, Iaşi, 2000.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. IC5, nr. 2

HYPERREACTIVITY OF TRACHEAL RINGS FOLLOWING A SINGLE SENSITIZATION AND NEBULIZATION WITH OVALBUMIN IN GUINEA PIGS AND THE EFFECT OF KETOTIFEN

Florina Filip*, M. Costuleanu, M. Pavelescu***, D. Brănişteanu****, Lili Foia*****, Didona Ungureanu*****, Mihaela Cojocaru*****, Elena Petrescu*******
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
*Department of Internal Medicine Ambulatory Adults
**Department of Physiopathology
***Department of Pharmacology
****Department of Physiology
*****Department of Biochemistry

HYPERREACTIVITY OF TRACHEAL RINGS FOLLOWING A SINGLE SENSITIZATION AND NEBULIZATION WITH OVALBUMIN IN GUINEA PIGS AND THE EFFECT OF KETOTIFEN (Abstract) : The contractile activity of carbachol-stimulated guinea pig tracheal smooth muscle was investigated with the help of a variant of ovalbumin (OA) hypersensitization, which allows the study of antioxidative defense capacity of the lung during the initial phase of bronchial inflammation. Nebulization with NaCl 0.9% or nebulization and sensitization with ovalbumin did not alter the values of carbachol-induced tonic contractions of tracheal smooth muscle as compared with the control group. Hyperresponsiveness occurred in the group sensitized and nebulized with OA ($p<0.05$). Ketotifen administration in this last group blocks the carbachol-induced contractile response ($p<0.05$), suggesting both the membrane stabilization of some cells with oxidative potential and that OA hypersensitization variant employed by us could be of use in the study of oxidative stress markers. **Key words** : TRAHEAL RESPONSIVENESS, CARBACHOL SENSITIZATION, NEBULIZATION, OVALBUMIN, GUINEA PIGS.

INTRODUCTION

The numerous investigations on diseases associated with oxidative stress induced by different types of inflammatory cells, made possible a better understanding of their causative or aggravating factors. Such an example is asthma, which, despite a standard therapeutic approach (21) and continuous discovery of new compounds with anthiasthmatic and anti-inflammatory effects (1, 2, 15, 17, 22, 24, 25) shows increasing morbidity and mortality rates (6). The inflammatory nature (19) being characterized by tissue infiltration with inflammatory cells with different oxidative potential (5, 9, 11), it is expected that the prooxidant/antioxidant balance to be altered in disfavor of antioxidants, the antioxidative defense of the air tract being thus prejudiced.

In order to assess the antioxidative defense potential of the air tract during the initial phase of inflammation we used a model of hypersensitization with OA in guinea pigs, being a modified variant as compared with those already described in literature (13, 14, 20). The validation of this model in the variant suggested by us, requires both physiopathological and histological assessment. Within this context, this paper presents the contractile activity of tracheal rings and how ketotifen may influence it. Ketotifen was used in our experiment for its antioxidant (23) and anti-inflammatory properties in bronchial asthma, known being the possible relation between airway hyperresponsiveness and inflammation.

MATERIAL AND METHOD

The experiment was done on guinea pigs of both sexes, weighing 300-500g, obtained from „Garibo Prest", Tg. Mureş, lodged for 2 weeks at the animal base of Iaşi School of Pharmacy. The animals received food and water *ad libitum*, under veterinary surveillance. No food was given 24 hours before the animals were slaughtered. Twelve percent of the animals were excluded from the study either because of an inadequate response to the treatment or death during the experiment.

EXPERIMENTAL PROTOCOL

The experimental model used by us, classified as hypersensitivity type I, means the production of an exaggerated response to a non-self due to IgE at the entry of the allergen (3). A detailed description of the experiment was presented in a previous article (8). Briefly, the animals were divided in 6 groups : 1) animals nebulized with sterile solution of NaCl 0.9%, 2) animals nebulized with antigen (inhalation of aerosol solution of OA) without previous sensitization, 3) animals sensitized with antigen, 4) hypersensitized animals (sensitized with OA and 14 days latter nebulized with OA), 5) animals hypersensitized and protected with ketotifen (8), 6) controls not treated.

Sensitization agent (allergen) was OA with aluminum hydroxide as an adjuvant. Sensitization was done by i.p. injection of the suspension prepared extempore which contained : $10\mu g$ OA and 0.1g aluminum hydroxide as adjuvant in a final volume of 0.5 ml sterile solution of NaCl 0.9%.

Inflammatory reaction occurred 14 days after the i.p. injection of OA and aluminum hydroxide by nebulization with antigen (saline OA solution - 10 mg/ml) for 40 seconds. Antigen nebulization was performed using a nebulizer, where the aeroallergenic content was homogeneously dispersed and permanently monitored. At the end of the experiment (1 hour after nebulization) (8) the animals were anesthetized with urethane (1.4 g/kg body weight).

WORK METHOD

a) Removal of thoracic trachea. After bronchioloalveolar lavag, blood collection and dissection of the connective tissue the thoracic trachea was removed and introduced into a recipient containing Ringer solution and kept in the frizer ; the preparation was immediately used. Trachea was cut in rings of 2 mm long the epithelium of which was removed by slightly rubbing with a smooth surface in order to avoid the hyperreactivity of epithelial cells induced by the possibly inhaled stimuli (12, 16).

b) Recording of mechanical activity. The tracheal rings selected at random were subjected to histological examination for confirming the removal of epithelium, as this is the target of the inflammatory aggression (11, 18). Then, the rings were placed in organ bath containing 10 ml Krebs-Henseleit physiological solution pH = 7,4 and mechanical activity was recorded with the help of isometric force transducers and inscriptors with potentiometric pen (inscriptor OH-827, Radelkis Budapest, Hungary and K 210, Karl Zeiss, Jena, Germany) or with the help of an online data acquisition program (daqware 4.9.0. National Instruments) using a PC-LPM data acquisition card. Krebs--Henseleit solution had the following composition (mM) : NaCl 118 ; KCl 4.8 ; $CaCl_2$ 2.5 ; $MgSO_4$ 1.6 ; KH_2PO_4 1.2 ; $NaHCO_3$ 25 ; glucose 5.5 ; indomethacin (Sigma) $10\mu M$. Indomethacin was present during the entire measurement period in order to avoid the possible modulation of the contractile response by the possible cyclooxigenase products. The organ bath solution was kept at 37°C and continuously bubbled with a gas mixture made of 95%O2 and 5% CO2. Rest pressure was kept at 2 g and the preparations were left 2 hours for equilibration (balancing) before the experiment started. During this interval, the solution was replaced every 15 minutes.

STATISTIC PROCESSING

Statistic analysis by „t" student test included only those contractions showing a difference between the highest values of two successive contractions of less than 10%.

RESULTS AND DISCUSSIONS

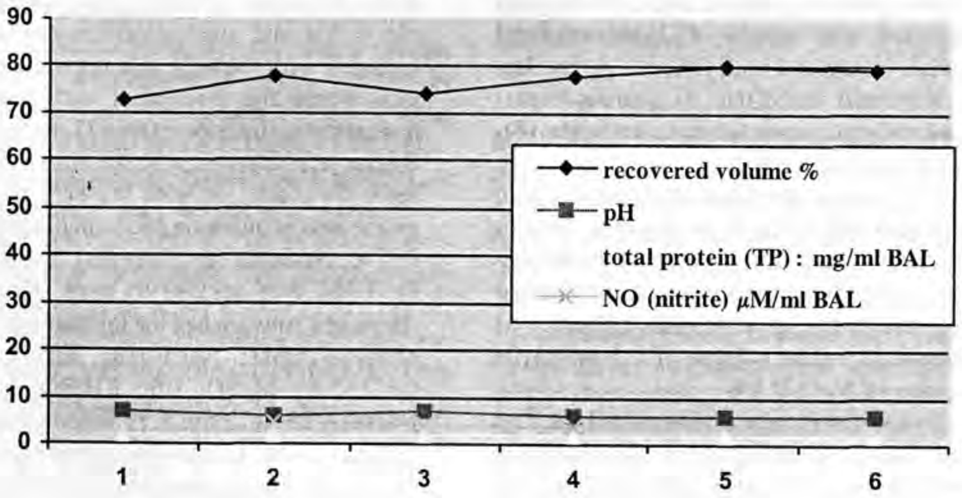
The effects induced by the agonist in the animal groups nebulized with NaCl 0,9% or OA, sensitized with OA and hypersensitized with OA were expressed as percentage of the highest pressure obtained during the tonic phase of agonist-induced contractions in the group received no treatment (table 1).

TABLE I
Contractile activity of isolated trachea in hypersensitized guinea pigs

Animals	N	Contraction (% as compared with the controls)# M±σ
Nebulized with NaCl 0,9%	6	99,00±5,00
Nebulized with OA	15	99,25±5,25
Sensitized with OA	5	103,00±7,50
Hypersensitized with OA	12	164,00±14,00*
Hypersensitized with OA+ketotifen	4	116,67±9,67**
Controls not treated	6	100

Caption
N = number of animals
M = average
σ = standard deviation
= agents-induced contraction (carbachol, 10^{-} M) in the absence of any treatment were considered of 100%
* = Statistically significant difference as compared with control group ($p<0.05$)
** = Statistically significant difference as compared with the group subjected but to sensitization and nebulization with ovalbumin ($p<0.05$)

Fig. 1. Recovered volume of liquid, pH values, total proteins and NO in BAL of guinea-pigs with bronchial inflammation, induced by ovalbumin and treated by HHC or Ketotifen



As seen in this table, nebulization with NaCl 0.9%, nebulization with OA or mere sensitization with OA do not cause a statistically significant alteration in the carbachol-stimulated contraction of guinea pig tracheal muscle as compared with the control group.

Tracheal hyperresponsiveness is revealed in the group sensitized and nebulized with OA (hypersensitized) in the morning of the experiment.

Ketotifen administration decreases the carbachol-induced response.

The hyperreactivity recorded in the sensitized and nebulized group is related to the state of activation (oxidative potential characterized by the generation of oxygen-derived reactive species) of the cells infiltrated into the tissue (12, 16), results in agreement with the type and appearance of inflammatory cells seen at histology examination (data in print). The statistically significant reduction ($p<0.05$) by ketotifen of the contractile activity of trachea in the guinea pigs hypersensitized with OA confirms on one hand the antioxidative and anti-inflammatory properties of the agent (9, 10), and on the other hand it represents a sign that the experimental variant suggested by us may be useful in the study of oxidative stress markers at lung level (7, 8), known being the fact that the presence of oxidative environment affects the ability of oxidative defense.

In conclusion, the study carried out on an experimental model of bronchial inflammation immunologically induced with OA in guinea pigs using a personal variant indicated the presence of tracheal rings hyperresponsiveness in the hypersensitized group. This finding, together with some biochemical data obtained by us prove that this variant may represent an adequate means for assessing the capacity of antioxidative defense during the initial phase of bronchial asthma. It may also be useful for testing the medication with antioxidative activity the air way level that may contribute to the improvement of therapy and possibly to reduce the severity of the late phase. The fact that in the animals hypersensitized with OA (clinically corresponding to the first episode of bronchial asthma) and protected with ketotifen the tracheal reactivity decreases, draws attention on the probability that this long-term antiasthmatic drug might be included in the therapeutic protocol since onset in the adult, idea also supported by the Bustos' study in children (4).

REFERENCES

1. Abe T., Yoshida K., Omata T., et al., Effect of ZCR-2060, an antiallergic agent on antigen-induced immediate and late-phase increases in airways resistance in sensitized guinea pigs, *International Archives of Allergy & Immunol*, 1995, 106(1), 78-85.
2. Ban M., Taguchi H., Katsushima T., et al., Novel Antiallergic and anti-inflammatory agents. Part I. Synthesis and Pharmacology of glycolic amide derivates, *Bioorg Medicinal Chem*, 1998, 6(7), 1069-1076.
3. Brostoff J., Scadding G.C., Allergic disorders, in *Clinical Immunology*, Brostoff J., Scadding G.C., Male D., Roit I.M., Gover Medical Publishing, 1991, 17.1-18.1.
4. Bustos G.J., Bustos D., Romero O., Prevention of asthma with ketotifen in asthmatic children: a three-year follow up study, *Clin Experim Allergy*, 1995, 25(6), 568-573.
5. Calhoun W.J., Bush R.K., Enhanced reactive oxygen species metabolism of airspace cells and airway inflammation follow antigen challenge in human asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 1990, 86, 306-313.
6. Dagg D.K., Thomson C.N., Astmul la adulţi, *Romania update*, 1997, II, 282-285.
7. Filip F., Jerca L., Pavelescu M., et al, Pulmonary level of some SH-group compounds and GPx activity in an experimentally-induced inflammatory process, *Allergy : Eur J Allergy Clin Immunol*, 1998, 53(43), 133-137.

8. Filip F., Pavelescu M., Popovici I., Brănişteanu D., Astm bronşic indus imunologic : Este relevanţă determinarea activităţii superoxid dismutazei? *Romania update*, 1999, III, 74-76.
9. Fukuishi N., Kan T., Hirose., et al., Inhibitory effect of epinastine on superoxide generation by rat neutrophils (rezumat), *Japanese J Pharmacol*, 1995, 68(4), 449-452.
10. Hoshino M., Nakamura Y., Shin Z., et al., Effects of ketotifen on symptoms and on bronchial mucosa in patients with atopic asthma, *Allergy : Eur J Allergy Clin Immunol*, 1997, 52(8), 814-820.
11. Housset B., Hurbain I., Masliah J., et al., Toxic effect of oxygen on cultured alveolar epithelial cells lung, fibroblasts and alveolar macrophages. *Eur Respir J*, 1991, 4, 1066-1075.
12. Hulsman A.R., Raatgeep H.R., Hollander J.C.D., et al., Oxidative epithelial damage produces hyperresponsiveness of human peripheral airways, *Am J Respir Care Med*, 1994, 149, 519-525.
13. Ichinose M., Miura M., Takahashi T., et al., Allergic airways response and potassium channels : histamine release and airway inflammation, *Meth Find Exp Clin Pharmacol*, 1995, 17(C), 36-39.
14. Jones T.R., Charatte L., Denis D., Antigen-induced contraction of guinea pigs isolated trachea : studies with a novel inhibitor and antagonists of arachidonic acid metabolites, *Br J Pharmacol*, 1988, 95, 309-321.
15. Kaminuma O., Ogawa K., Kikuchi M., et al., A novel anti-allergic drug, batotastine besilate, suppresses interleukine-5 production by human peripheral blood mononuclear cells, *Biol Bull*, 1998, 21(4), 411-413.
16. Kay A.B., Mediators of hypersensitivity and inflammatory cells in the pathogenesis of bronchial asthma, *Eur Respir J*, 1083, 129(suppl.), 1-4.
17. Kobayashi T., Takehana Y., Shingawa K., et al., Pharmacological characterization of a novel long-acting histamine H1 receptor antagonist, KAA-276, *Biol Pharmac Bull*, 1998, 21(4), 350-355.
18. Montefort S., Herbert C.A., Robinson C., et al., The bronchial epithelium as a target for inflammatory attack in asthma, *Clin Exp Allergy*, 1992, 22, 11-20.
19. National Heart, Lung and Blood Institute, *National Institute of Health International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma*, NIH, pub.92-3091, Bethesda, 1992.
20. Ohmori K., Ishii H., Sasaki Y., et al., Effects of KW-4679, a new orally active antiallergic drug, an antigen-induced bronchial hyperresponsiveness airway inflammation and immediate and late asthmatic responses in guinea pigs, *Int Arch Allergy Immunol*, 1996, 110, 64-72.
21. Radu J.R., Astmul bronşic al adultului : farmacoterapia inhalatorie din perspectiva programului GINA, *Romania update*, 1997, II (5), 276-281.
22. Sasaki Y., Ikemura T., Ishii H., et al., Effect of KW-4679, a novel antiallergic drug, on platelet-activating factor (PAF)-induced bronchoconstricition, airway hyperresponsiveness and pulmonary cell accumulation in guinea pigs (rezumat) *Nipon Yakurigaku Zasshi-Folia Pharmacol Jap*, 1995, 106(5), 347-357.
23. Shirouzu K., Inhibition of Fe gamma R-and CR-mediated human neutrophil chemiluminiscent responses by anti-allergic and anti-histaminic drugs, *Kurume Med J*, 1995, 42(2), 55-66.
24. Taniguchi H., Togawa M., Ohwada K., et al., Suplatast tosilate, a new type of antiallergic agent, prevents the expression of airway hyperresponsiveness in guinea pig, *Eur J Pharmacol*, 1996, 318(2-3), 447-454.
25. Ueno M., Inagaki N., Nagai H., et al., Antiallergic action of betotastine besilate (TAU-284) in animal models A comparison with ketotifen. *Pharmacol*, 1998, 57(4), 206-214.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

AUTOIMUNITATEA TIROIDIANĂ LA PACIENŢII CU DIABET ZAHARAT INSULINODEPENDENT - CORELAŢII PATOLOGICE

Eduard Circo*, Doina Catrinoiu, Sebastian Circo*****
Universitatea „Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
*Clinica de Endocrinologie
** Clinica de Diabet şi Boli de Nutriţie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
***Facultatea de Medicină

THYROID AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS - PATHOLOGICAL CORRELATIONS (Abstract) : The aim of this study was to evaluate the prevalence of thyroid dysfunction in patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and the effect of the association of these 2 endocrine disfunctions upon lipid metabolism and, consequently, major cardio-vascular complications. The study group included 152 diabetic patients with goiter, compared with a control group of 252 patients with goiter and normal glucidic metabolism. In both groups thyroid volume was higher in men than in women, with no significant differences between the values in the 2 subgroups. Hypoechogenicity was more frequent in the diabetic group, concordant with a higher prevalence of thyroid autoimmunity, confirmed by the high ATPO (anti-thyroperoxidaze antibody) values. Hypothyroidism was also more frequent in the diabetic group (38.1% vs. 28.5%, $p<0.01$), inducing an increment of the frequency and severity of lipid metabolism disturbances. Atherogenesis index (AI) and coronarian risk (CR) were higher in the diabetic than in the control group, and higher in hypo than in euthyroidian patients. Conclusion. The association of hypothyroidism with IDDM significantly increases AT and CR, with an enhancement of the probability of severe vascular complications issue. **Key words :** IDDM, ATPO, VASCULAR RISK.

Glanda tiroidă constituie organul endocrin cel mai frecvent afectat de bolile autoimune organospecifice. Asocierea autoimunităţii de organ exprimată atât la nivelul tiroidei cât şi la nivelul pancreasului beta-insular poate fi fortuită sau în cadrul unui sindrom pluriglandular autoimun. Asocierea diabetului zaharat tip I cu boala Addison şi boli tiroidiene autoimune reprezintă cea mai frecvent întâlnită formă de poliendocrinopatie autoimună (tip II - sindromul Schmidt-Carpenter). Componenta răspunsului autoimun tiroidian va determina o expresie clinică variată, de la forme subclinice - „tiroidita focală" - la forme clinic manifeste (boala Graves Basedow, tiroidita Hashimoto, tiroidita cronică atrofică) (10).

Funcţia secretorie tiroidiană va suferi diferenţiat după natura anticorpilor antitiroidieni : stimulatorie (boala Graves) sau inhibitorie (blocând secreţia hormonală - tiroidita Hashimoto - sau/şi distrugând parenchimul - tiroidita cronică atrofică) (3). Anticorpii antimicrozomali (anti-tiroperoxidază - ATPO) sunt detectaţi în toate tipurile de tiropatie autoimună (8). În efectul distructiv acut se înregistrează tirotoxicoză ; urmarea distrucţiei tiroidiene va fi hipotiroidismul ; guşa normofuncţională poate conţine leziuni focale de tiroidită sau poate coexista cu un proces autoimun cu evoluţie ondulantă, aflat în remisiune, şi care prezintă de regulă un nivel seric patologic al anticorpilor antitiroidieni (7). Substratul morfologic al leziunii

TABELUL I

Alterări specifice în tiroidopatiile autoimune

Leziuni de autoimunitate		Boala Graves-Basedow	Tiroidita Hashimoto	Tiroidita cronică atrofică
Infiltrat limfocitar		+/++	+++	+/-
Anticorpi	Antimicrozomali	+++	+++	+++
	Antitiroglobulinici	+	++/+++	++
	Antireceptor TSH (TRAb)	++	+/-	+/-
	Activitate specifică	Stimulatori ai funcţiei tiroidiene - TSI. Stimulatori ai troficităţii tiroidiene - TGI.	Stimulatori şi/sau blocanţi ai funcţiei, respectiv troficităţii tiroidiene.	Blocanţi ai funcţiei şi/sau troficităţii tiroidiene.

TRAb = TSH Receptor Antibody, TSI = Thyroid Stimulating Immunoglobulins, TGI = Thyroid Growth Immunoglobulins

de tip autoimun la nivel tiroidian este infiltratul limfo-plasmocitar, care se traduce ecografic prin hipoecogenitatea zonei infiltrate (tabelul 1) (5).

Modificările funcţionale tiroidiene, cu un important impact metabolic, nu pot fi lipsite de urmări patologice în cazul asocierii tiropatiei unei complexe boli endocrino-metabolice, cum este diabetul zaharat. Leziunile degenerative vasculare caracteristice bolnavului diabetic şi bolnavului cu insuficienţă tiroidiană pot fi urmarea efectului însumat al celor două tulburări.

MATERIAL ŞI METODĂ

Ne-am propus să evidenţiem intricarea patologică distiroidie/diabet zaharat enunţată mai sus. Lotul de studiu a cuprins 152 de pacienţi cu guşă selectaţi dintr-un lot de 864 pacienţi cu IDDM, datele obţinute fiind comparate cu cele ale unui lot martor compus din 252 pacienţi cu guşă fără alterarea toleranţei la glucide. Nici unul din pacienţi nu a prezentat o simptomatologie clinică sugestivă pentru alte boli auotimune, în special boala Addison, excluzându-se astfel poliendocrinopatia autoimună tip II.

Parametrii urmăriţi în studiu au fost:

- incidenţa guşii în rândul pacienţilor IDDM apreciată clinic (clasificarea OMS - gradele 0/I/II);
- volumul tiroidian - apreciat ecografic;
- ecogenitatea tiroidiană a fost apreciată ca normală, scăzută sau crescută, fiind reţinute cazurile cu hipoecogenitate difuză sau segmentară, această caracteristică imagistică fiind corelabilă procesului infiltrativ de natură autoimună;
- nivelul seric al ATPO apreciat prin metoda imunoenzimatică (ELISA); conform producătorului reactivului, au fost apreciate ca valori serice cu semnificaţie patologică cele >24 U/ml;
- funcţia tiroidiană apreciată prin dozarea serică imunoenzimatică (ELISA) a TSH us (ultrasensibil - valori normale 0,3-1,2 μU/ml) - şi a fracţiunilor serice libere ale hormonilor tiroidieni: FT$_4$ (free-T$_4$ - valori normale 2,5-6,5 μg/dl) şi FT$_3$ (free T$_3$ - valori normale 0,6-1,8 μg/dl);
- profilul lipidic seric apreciind valorile fracţiilor de colesterol (HDL - high density lipoproteins, LDL - low density lipoproteins) şi ale trigliceridelor (TG) (electroforeză în gel de garoză); valorile normale ale laboratorului sunt:
  - LDL colesterol - bărbaţi 70-190 mg/dl / femei 60-200 mg/dl;
  - HDL colesterol - bărbaţi 35-55 mg/dl / femei 45-65 mg/dl;
  - trigliceride - bărbaţi 40-160 mg/dl / femei 35-135 mg/dl;

În funcţie de valorile lipidelor serice înregistrate la fiecare pacient s-a calculat indicele de aterogeneză (IA) - raportul LDL/HDL-colesterol (valoare normală < 3,5); valoarea acestui indice s-a considerat ca fiind concordantă cu riscul coronarian (RC), evaluat corelabil - în sens invers proporţional-nivelului seric al HDL-colesterolului (Tabelul II);

- incidenţa accidentelor vasculare cerebrale şi coronariene stabilită prin anamneză şi pe baza documentelor medicale prezentate de către pacient.

TABELUL II

Riscul coronarian - după Friedwald (2)

Risc	Sex feminin		Sex masculin	
	HDL colesterol			
	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l
0,5	0,70	1,81	0,60	1,55
1,0	0,55	1,42	0,45	1,16
1,5	0,45	1,16	0,35	0,90
2,0	0,35	0,90	0,25	0,64
>2	<0,35	<0,90	<0,25	<0,64

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Structura celor două loturi de studiu pe grupe de sex şi vârstă este sumarizată în tabelele III şi IV. Incidenţa guşii este mai mare la femei comparativ cu bărbaţii în ambele loturi studiate, cu o predominenţă la grupa medie de vârstă.

TABELUL III

Pacienţi IDDM cu guşă (n=152)

	19-30 ani	31-45 ani	46-53 ani
F (n = 88)	21 (13,8%)	35 (23%)	32 (21%)
B (n= 64)	12 (7,9%)	27 (17,7%)	25 (16,4%)
	33 (21,7%)	62 (40,7%)	57 (37,4%)

F = femei; B = bărbaţi; n = număr pacienţi

TABELUL IV

Pacienţi cu guşă, fără IDDM (n=252) - lot martor

	19-30 ani	31-45 ani	46-53 ani
F (n= 148)	51 (20,2%)	54 (21,4%)	43 (17%)
B (n= 104)	30 (11,9%)	27 (10,7%)	47 (18,6%)
	81 (32,1%)	81 (32,1%)	90 (35,6%)

F = femei; B = bărbaţi; n = număr pacienţi

Distribuţia tiromegaliei apreciată clinic şi ecografic (volumul tiroidian) a fost raportată pe grupe de vârstă şi sex, în ambele loturi de studiu (tabelul V).

Aprecierea comparativă a datelor obţinute a relevat un volum mediu tiroidian semnificativ crescut ($p<0,01$) la pacienţii de sex masculin în ambele loturi de studiu. Nu s-au înregistrat diferenţe notabile privind volumul

TABELUL V

Pacienţi IDDM cu guşă - tiromegalie apreciată clinic şi ecografic

A. Clinic

Sex	Clinic	19-30 ani	31-45 ani	46-53 ani	Total
F (n=88)	Gr. I	18 (11,84%)	29 (19,07%)	30 (19,73%)	77
	Gr. II	3 (1,97%)	6 (3,94%)	2 (1,31%)	11
B (n=64)	Gr. I	9 (5,92%)	10 (6,57%)	13 (8,55%)	32
	Gr. II	3 (1,97%)	17 (11,18%)	12 (7,89%)	32
Total		33 (21,71%)	62 (40,78%)	57 (37,51%)	

B. Ecografic

Sex	Volum mediu tiroidian (ml)	19-30 ani	31-45 ani	46-53 ani
F	24 ±1,2	23 ±1,1	24 ±0,8	28 ±1,8
B	26 ±2,2	26 ±2,1	24 ±2,3	26,8 ±1,4

TABELUL VI
Lot martor - tiromegalie apreciată clinic şi ecografic

A. Clinic

Sex	Clinic	19-30 ani	31-45 ani	46-53 ani	Total
F (n=148)	Gr. I	30 (%)	29(%)	9(%)	68
	Gr. II	21 (%)	25(%)	34(%)	80
B (n=104)	Gr. I	20(%)	16(%)	23(%)	59
	Gr. II	10(%)	11(%)	24(%)	45
Total		81(21,71%)	81 (%)	90(%)	

B. Ecografic

Sex	Volum mediu tiroidian (ml)	19-30 ani	31-45 ani	46-53 ani
F	23,8± 1,6	22,9± 1,5	24,1± 0,7	27± 1,4
B	26,3± 1,7	25± 1,3	26,1± 1,9	27± 0,9

tiroidian la pacienţii IDDM comparativ cu pacienţii lotului martor. Aprecierea clinică a guşii, metodă subiectivă, a oferit date heterogene, greu cuantificabile (tabelele VI, VII). În ceea ce priveşte ecogenitatea au fost luate în considerare atât cazurile cu aspect normal cât şi cele cu aspect hipoecogen, difuz sau segmentar. Hipoecogenitatea tiroidiană este asimilată fie hipervascularizaţiei ţesutului tiroidian, proces caracteristic guşilor hiperfuncţionale, fie infiltratului limfoplasmocitar, proces caracteristic tiroiditei cronice autoimune (6).

TABELUL VII
Pacienţi IDDM cu guşă (n=152) - ecogenitate tiroidiană

	Ecogenitate normală	Ecogenitate scăzută	
		difuz	segmentar
F (n=88)	38 (25%)	31 (20,4%)	19 (12,5%)
B (n=64)'	17 (11,2%)	19 (12,5%)	28 (18,4%)
	55 (36,2%)	50 (32,9%)	47 (30,9%)

Apreciind comparativ valorile procentuale obţinute, se remarcă o incidenţă crescută a hipoecogenităţii tiroidiene la pacienţii diabetici comparativ cu pacienţii lotului martor, deşi diferenţa nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic (tabelul VIII).

TABELUL VIII
Pacienţi cu guşă (n=252) - ecogenitate tiroidiană

	Ecogenitate normală	Ecogenitate scăzută	
		difuz	segmentar
F (n=148)	69 (27,38%)	41 (16,26%)	38 (15,08%)
B (n=104)	48 (19,04%)	27 (10,71%)	29 (11,50%)
	117 (46,42%)	68 (26,98%)	67 (26,58%)

Determinarea nivelului seric ATPO la pacienţii cu guşi hipoecogene din ambele loturi de studiu a evidenţiat un procent mai mare al cazurilor cu nivel seric patologic (>24 U/ml) în rândul pacienţilor IDDM, comparativ cu cei din lotul martor, diferenţa fiind semnificativă ($p<0,01$), atât din punct de vedere al numărului de pacienţi, cât şi al valorii nivelului mediu seric ATPO (tabelele IX, X).

TABELUL IX
Guşi hipoecogene, lot IDDM

	ATPO normal	ATPO patologic	Nivel mediu ATPO (U/ml)
F (n=50)	18 (18,6%)	32 (33%)	224 ± 12
B (n=47)	23 (23,7%)	24 (24,7%)	318 ± 15
	41 (42,3%)	56 (57,7%)	264 ± 12

TABELUL X
Guşi hipoecogene, lot martor

	ATPO normal	ATPO patologic	Nivel mediu ATPO (U/ml)
F (n=79)	49 (36,3%)	30 (22,2%)	204 ±8,6
B (n=56)	42 (31,1%)	14 (10,4%)	296 ±9,4
	91 (67,4%)	44 (32,6%)	248 ±11,2

Se remarcă în ambele loturi un nivel mediu seric ATPO semnificativ crescut ($p<0,01$) la pacienţii de sex masculin comparativ cu pacienţii de sex feminin. Se poate presupune un efect intensificat al autoimunităţii tiroidiene atât la bărbaţi în general, comparativ cu femeile, cât şi la pacienţii IDDM.

Evaluarea funcţională a decelat un număr seminificativ de cazuri cu disfuncţie tiroidiană subclinică (absenţa semnelor clinice, normalitatea hormonilor periferici, valori patologice ale TSH) (tabelul XI). Procentajul subiecţilor cu disfuncţie tiroidiană clinică sau subclinică a fost semnificativ mai mare în rândul pacienţilor cu IDDM faţă de lotul martor ($p<0,01$). Asocierea autoimunităţii tiroidiene cu hipotiroidismul „potenţial" (denumit şi „sub-subclinic"), cu cel subclinic, precum şi cu cel clinic manifest este un fenomen patologic cunoscut (4).

Hipotiroidismul subclinic este o entitate patologică nu lipsită de riscuri pe termen lung, atât prin impactul metabolic cu potenţial degenerativ cât şi prin întârzierea punerii diagnosticului, care prin definiţie se bazează pe date biologice. (9)

Nouă pacienţi (doi din lotul IDDM, şapte din lotul martor) au prezentat clinic o simptomatologie frustă de tirotoxicoză confirmată biologic, fără elemente clinice evocatoare pentru boala Graves. Existenţa anomaliilor hormonale (TSH us valori subnormale ; FT_4 şi FT_3 valori uşor crescute) a fost interpretată prin distrucţia autoimună a ţesutului tiroidian (tirotoxicoză) şi nu prin hiperfuncţie (hipertiroidie), intensitatea simptomatologiei fiind catalogată ca uşoară.

Profilul lipidic a prezentat modificări semnificative, corelate cu alterarea nivelului seric al hormonilor tiroidieni. Dezechilibrul lipidic (scăderea HDL< creşterea LDL, a TG) este mai accentuat în rândul pacienţilor cu IDDM.

Considerând drept factor de risc principal în realizarea complicaţiilor cardiovasculare scăderea nivelului seric al HDL s-a apreciat diferenţiat în rândul pacienţilor celor două grupe de studiu, fiind selectaţi pacienţii cu funcţie tiroidiană normală şi cei cu hipotiroidism (tabelul XII).

Scăderea HDL s-a întâlnit la un număr semnificativ mai mare la subiecţii cu DZ (56,6% vs. 36,9%, $p<0.05$). În lotul de studiu ponderea subiecţilor cu HDL scăzut a fost practic aceeaşi la subiecţii eutiroidieni (28,2%) şi hipotiroidieni (28,3%), în timp ce în lotul martor scăderea a fost mai mare la subiecţii hipotiroidieni. Tratamentul cu hormoni tiroidieni a determinat normalizarea HDL în lotul martor, confirmând rolul hipotiroidiei în inducerea acestei perturbări. (1).

Evaluarea indicelui de aterogeneză (IA) şi a riscului coronarian (RC) - la cele două eşantioane de pacienţi a relevat următoarele valori repartizate pe grupele de bonavi selectaţi după tulburarea funcţională tiroidiană înregistrată (tabelul XIII)

TABELUL XI
Funcţia tiroidiană

	Normală	Hipotiroidism clinic	Hipotiroidism subclinic	Tirotoxicoză
Lot IDDM (n=152)	84 (55,26%)	18 (11,84%)	48 (31,58%)	2 (1,32%)
Lot martor (n=252)	151 (59,92%)	22 (8,73%)	72 (28,57%)	7 (2,78%)

Se constată valori patologice maxime ale celor doi indici la pacienţii hipotiroidieni din cele două loturi, atât în cazul bolnavilor cu hipotiroidism clinic manifest, cât şi în rândul celor cu hipotiroidism subclinic. Cu excepţia cazurilor de tirotoxicoză, la care cei doi indici aveau valori scăzute fără diferenţe semnificative între cele două loturi, şi a pacienţilor cu hipotiroidie clinic manifestă, la care IA, nu diferă semnificativ între cele 2 grupuri, în rest factorii de risc au fost semnificativ mai mari la lotul de pacienţi cu IDDM. Hipotiroidia creşte semnificativ factorii de risc, deja crescuţi, la pacienţii cu IDDM.

Incidenţa accidentelor vasculare, cerebrale şi coronariene, a fost semnificativ diferită (p < 0,01) pentru pacienţii celor două loturi, incidenţa maximă fiind întâlnită la bolnavii de sex masculin şi prioritar la grupa de vârstă mare.

Analizând distribuţia accidentelor vasculare în funcţie de echilibrul hormonal tiroidian al pacienţilor din ambele grupuri studiate s-a constatat o diferenţă semnificativă (p < 0,01) în ceea ce priveşte pacienţii hipotiroidieni comparativ cu pacienţii normotiroidieni, respectiv pacienţii din lotul IDDM comparativ cu lotul martor (p < 0,01) (tabelul XIV)

TABELUL XII

Pacienţi cu nivel seric al HDL scăzut

	Funcţia tiroidiană	HDL ↓	%
IDDM (n = 152)	Normală (n=84)	43	28,2
	Hipotiroidism subclinic (n=48)	31	20,3
	Hipotiroidism clinic manifest (n=18)	12	8
Martor (n = 252)	Normală (n=151)	37	14,6
	Hipotiroidism subclinic (n=72)	41	16,2
	Hipotiroidism clinic manifest (n=22)	15	6

TABELUL XIII

Indicele de aterogeneză (IA) şi riscul coronarian (RC) în funcţie de echilibrul hormonal tiroidian

	IA			RC		
Funcţia tiroidiană	IDDM	Martor	p	IDDM	Martor	p
Normală	3,22	2,68	< 0,01	2,18	1,23	< 0,01
Hipotiroidism clinic	4,84	4,65	NS	3,96	2,73	< 0,01
Hipotiroidism subclinic	4,73	3,87	< 0,01	3,42	2,67	< 0,01
Tirotoxicoză	2,4	2,2	NS	1,3	0,9	NS

TABELUL XIV

Incidenţa accidentelor vasculare la normo- şi hipotiroidieni în funcţie de sex şi grupe de vârstă

		Nr. accid vasculare		19-30 ani		31-50 ani		51-70 ani		Masculin				Feminin			
				M	F	M	F	M	F	IDDM		Martor		IDDM		Martor	
										N	H	N	H	N	H	N	H
N	IDDM	2	3,1%	-	-	1	-	1	-								
	Martor	5	2,9%	-	1	1	-	2	1								
H	IDDM	17	19,7%	2	-	4	3	5	3								
	Martor	8	10,8%	-	-	2	1	3	2								
%				0,7		3		4,3		3,1	12,7	1,7	6,7	-	7	1	4
N = normotiroidie ; H = hipotiroidie																	

În ambele grupuri de studiu riscul maxim al accidentelor vasculare îl prezintă bolnavii hipotiroidieni (p < 0,01). Faţă de lotul martor, pacienţii cu IDDM prezintă o incidenţă crescută a accidentelor vasculare (p < 0,01). Indicele de aterogeneză, riscul coronarian, ca şi probabilitatea realizării accidentelor vasculare sunt mai crescute la pacienţii cu diabet zaharat şi hipotiroidism. Dezechilibrul hormonal tiroidian înregistrat la pacienţii IDDM, adeseori corelat autoimunităţii tiroidiene asociate, constituie un factor de risc vascular supraadăugat celorlalţi factori de risc caracteristici diabetului zaharat.

CONCLUZII

Disfuncţia tiroidiană asociată autoimunităţii tiroidiene este mai frecvent întâlnită la pacienţii cu diabet zaharat insulinodependent.

Asocierea hipotiroidismului creşte semnificativ riscul vascular şi indicele de aterogeneză la subiecţii diabetici.

Identificarea pacienţilor diabetici cu guşă şi/sau hipoecogenitate tiroidiană impune dozarea nivelului seric al anticorpilor antitiroidieni şi al hormonilor tiroidieni, precum şi aprecierea valorilor serice ale fracţiunilor lipidice în vederea depistării şi a tratamentului prompt al factorilor de risc cardio-vascular.

BIBLIOGRAFIE

1. Bardin C., Current therapy in endocrinology and metabolism, 6th eds, Ed. Mosby-Year Book Inc., New York, 1997.
2. Braumwald, E., *Cardiovascular diseases*, Ed. Lippincott, Philadelphia, 1998.
3. Circo E., Imunopatologie endocrină, în *Principii de diagnostic şi tratament în endocrinologie*, vol.II, Ed. Leda & Muntenia, 1999.
4. Evered D.C., Ormstron B.J., Smith P.A. et al., Grades of hypothyroidism *BMJ*, 1993, 1, 657-660.
5. Glimondo P., Veriani S. et al., Il ruolo dell ecografia vella patologia tiroidea, *Minerva Medica*, 1993, 84(12), 671-680.
6. Helfand, M., Crapo, L.M., Screening for thyroid disease, *Ann Intern Med*, 1990, 112, 840-849.
7. Kanj K., Tadako K., Kayoko H. et al., Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis : comparison with histological findings, *Thyroid*, 1996, 6(5), 445-450.
8. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo B. Barbesino G, Pinchera A, Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases, *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 7, 661-669.
9. Wiersinga W.M., Subclinical thyroidology, *Thyroid International*, 1997, 4, 31-36.
10. Zbranca E., Găluşcă B., Tiroida, in *Endocrinologie - ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine,* E. Zbranca eds., Ed. Polirom, Iaşi, 1999, 68-131.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

CONSIDERAŢII ANATOMO-CLINICE ASUPRA NERVULUI PERONEAL COMUN

D. Păduraru*, Camelia Tamaş, Luminiţa Păduraru***, L. Şorodoc****, C. Stan*, Anca Indrei*******
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Disciplina de Anatomie Topografică şi Aplicată
**Disciplina de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă
***Disciplina de Neonatologie
****Clinica de Urgenţe Medicale
Facultatea de Medicină Stomatologică
*****Disciplina de Anatomie şi Embriologie

ANATOMICAL AND CLINICAL ASPECTS OF COMMON PERONEAL NERVE (Abstract): Common Peroneal Nerve (CPN) is one of the most sensitive peripheral nerves. Conditions that can cause it's dammage are many, from syndrome of the piriformis muscle in high origin, to it's lessions at the level of the peroneal neck. CPN's is of the motor type in most of cases, secondary to the palsy of the antero-lateral muscles of the leg. The study was based on CPN's dissection and it's extrinsec vascular system, but also on histological examination of nerv's fragments. Extrinsec vascularisation of CPN is represented by three nutritive artheries. At peroneal neck's level and bellow this level the vascularisation is spare. This level is critical for nerv's regeneration after suture because of a high density of conjunctive tissue, of reduced vascularisation and of a sudden swich from one to more fascicles. The strictly indication of rigurous conserve of intraneural's vascularisation at this level is motivated by at least 3 reasons: reduced extrinsec vascularisation, extremely fragility and mesoneural's adherence in the distal one third of CPN. **Key words:** COMMON PERONEAL NERVE, PALSY, VASA NERVORUM.

INTRODUCERE

Nervul peroneal comun (NPC), numit şi sciatic popliteu extern, ramul extern de bifurcare a nervului ischiatic, este unul din cei mai sensibili nervi periferici la agresiuni. Raportul său cu colul fibulei nu explică întotdeauna leziunile constatate, de aceea trebuie investigaţi şi alţi factori cauzali, între care afectarea *arteriaei nervorum* este unul din cei mai importanţi.

Neuropatia NPC este explicată prin trei modele fiziopatologice (2): a) demielinizare segmentară cu blocarea conducerii nervoase; b) lezare axonală cu pierderea unităţilor motorii şi a potenţialului senzitiv; c) mecanism mixt.

În majoritatea cazurilor există o conservare a filetelor senzitive, neuropatia selectivă motorie, explicată fie prin localizarea diferită a fibrelor, fie prin diferenţieri histo-biochimice, ducând la tulburări motorii variate, de la mersul stepat până la piciorul în *varus equin*, rezultat al paraliziei musculaturii din regiunea anterioară a gambei, inclusiv a peronierilor laterali.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a bazat pe disecţia a 36 de membre inferioare de la cadavre formolizate sau proaspete, disecţie ce a urmărit originea, traiectul şi terminarea NPC, precum şi sistemul vascular extrinsec destinat acestuia, cu originea vaselor, lungimea trunchiului nervos însoţit de vasele nutritive, modul de abordare a nervului şi de distribuţie a ramurilor vasculare. Examenele histologice pe fragmente de nerv recoltate de la cadavre proaspete au adus informaţii cu privire la dispoziţia grupelor fasciculare, aspectul şi distribuţia ţesutului conjunctiv sau a vaselor intraneurale.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

NPC se poate desprinde din nervul ischiatic în orice punct al traiectului acestuia, de la originea sa din plexul sacrat până în spaţiul popliteu. În majoritatea cazurilor studiate (89%), bifurcarea nervului ischiatic este joasă, la nivelul unghiului superior al spaţiului popliteu. În restul cazurilor (11%, respectiv 4 membre pelvine) NPC şi nervul tibial rămân de la început separate (diviziune precoce, cu origine înaltă), situaţie care poate fi asociată cu unele particularităţi ale regiunii gluteale (1, 15). În aceste cazuri NPC se angajează printre fasciculele muşchiului piriform. Diviziunea înaltă a nervului ischiatic în prezenţa unui muşchi piriform dublu constituie aşa numitul sindrom al muşchiului piriform, una din posibilele cauze ale compresiunii NPC.

Faptul că NPC este format din diviziunile dorsale ale ramurilor anterioare ale nervilor spinali L_4-S_2 poate avea o importanţă practică deosebită în cazul bifurcării precoce a nervului ischiatic, citându-se în literatură compresiuni intrapartum ale NPC (19), mergând până la paralizia acestuia în intervenţiile chirurgicale în sfera pelvină, pentru diferite neoplazii (11) sau în histerectomia totală (12). Se menţionează şi alte situaţii neobişnuite care au fost asociate cu apariţia paraliziei NPC, cum ar fi anestezia epidurală (3) sau bypass-ul coronarian (10). De la nivelul unghiului superior al spaţiului popliteu, NPC se dirijează oblic în jos şi înafară, imediat înaintea fasciei profunde, de-a lungul marginii interne a muşchiului biceps femural, muşchiul său satelit (21). Înainte de a atinge capul peroneului, NPC încrucişează extremitatea superioară a gastrocnemianului lateral, după care coboară îndărătul capului fibulei, de care este separat prin tendonul de origine al muşchiului solear. După ce înconjură în semispirală colul fibulei, ajungând pe faţa laterală a acestuia (fig. 1), NPC se angajează între col şi lungul peronier lateral, pentru ca în final, între inserţiile peronierului lung, să se bifurce în ramurile terminale, nervii peroneali superficial şi profund.

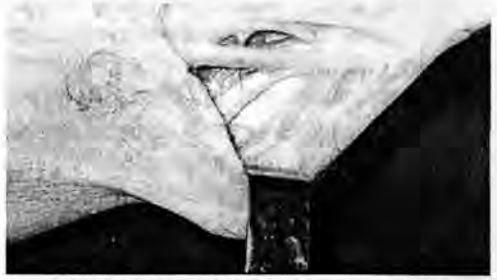


Fig. 1. Nerv peroneal comun - raport cu colul peroneului

Această modalitate de terminare a NPC este întâlnită constant, deşi unii autori (4) menţionează şi posibilitatea bifurcării mult mai precoce a NPC. La acest nivel nu trebuie neglijată posibila prezenţă a unei fascii înguste la nivelul marginii laterale a peroneului, întinsă între muşchii solear şi lung peronier lateral care, în timpul contracţiei musculare, poate fi factorul cauzal implicat în compresiunea NPC, mai ales în condiţiile în care fascia are extensie în masa musculară adiacentă (13).

În afara sindromului de tunel fibular, alte cauze care pot duce la lezarea NPC sunt (5, 18):

- compresiuni ale nervului, menţionându-se cazul unui chist de menisc lateral al genunchiului extins în jurul porţiunii postero-laterale a colului peroneului, chist detectat numai prin RMN (6);
- leziuni în *varus* ale genunchiului, cu cele mai slabe rezultate în urma tratamentului chirurgical;
- fracturi ale colului peroneului, cu posibilitatea secţionării nervului printr-o eschilă

sau cu includerea acestuia în calusul osos ;

- plăgi cu sechele, contuzii ;
- tumori, sub forma chisturilor ganglionare intraneurale (8, 9) sau a tumorilor extraneurale (exostoză şi condromatoză la nivelul articulaţiei tibio-peroniere superioare) ;
- leziuni iatrogene, mai ales în explorarea artroscopică (4, 14) sau în abordul antero-lateral (Kocher) sau pe calea poplitee externă asupra articulaţiei genunchiului, căi folosite în ligamentoplastii sau în intervenţiile asupra meniscului lateral.

Rezultatele tratamentului chirurgical (neuroliză, sutură sau grefă de nerv) depind de cauzele care au dus la lezarea NPC, cele mai bune rezultate, cu recuperarea funcţiei motorii a nervului, obţinându-se în extirparea tumorilor şi în sindromul de tunel fibular (18).

Disecţia NPC s-a făcut respectând mezonervul său, lamă formată dintr-o atmosferă de ţesut conjunctiv care înglobează toate vasele care intră sau ies din nerv (20). Până la nivelul colului peroneului disecţia este relativ uşoară. La nivelul colului şi dedesubtul acestuia, disecţia este foarte delicată din cauza aportului vascular foarte redus şi mai ales datorită unei foarte mari aderenţe a mezonervului la periost şi la membrana interosoasă. Se consideră că vasele nutritive pătrund numai prin mezonerv, iar acesta va permite nervului să se adapteze la mişcările din regiunea respectivă prin modificarea fluxului sanguin.

Ca şi alţi nervi periferici, NPC prezintă două sisteme vasculare, extrinsec şi intrinsec. Vasele extrinseci însoţesc nervul, fără a fi încorporate în epinerv, pe anumite segmente din lungimea acestuia. Arterele nutritive au ca origine fie artera axială adiacentă, fie artere fascio-cutanate sau musculare. După prezenţa sau absenţa pediculilor arteriali dominanţi, au fost identificate 5 tipuri de vascularizaţie a nervilor (7, 23). Vascularizaţia NPC se încadrează în tipul IV, cu pediculi dominanţi multipli, între care există intercalate segmente de nerv fără vase dominante. Astfel, în majoritatea cazurilor, NPC primeşte trei artere nutritive : una proximală, cu originea în artera femurală superficială, care abordează NPC imediat după separarea sa de nervul tibial, una intermediară, cu originea în artera poplitee, care abordează nervul în intervalul dintre artera proximală şi colul peroneului şi una distală, ce provine din circumflexa peroneală (ramură a arterei tibiale anterioare), ce emite 1-2 ramuri nutritive care abordează nervul la nivelul colului peroneului, exact la originea ramurilor sale terminale, superficial şi profund.

Interfaţa sistemelor extrinsec şi intrinsec se află la nivelul *vasei nervorum*.

Sistemul intrinsec (fig. 2) este format din vasele epineurale, perineurale şi endoneurale, vase care menţin o anumită plasticitate în ceea ce priveşte atât distribuţia cât şi volumul fluxului sanguin în condiţii patologice (23).

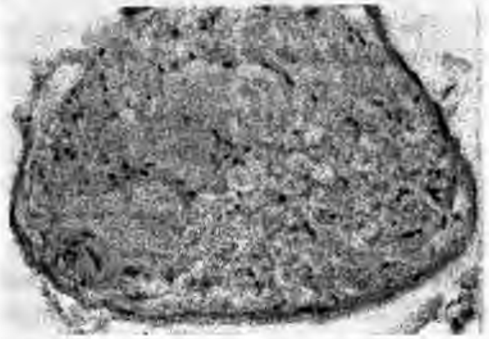


Fig. 2. Sistem vascular intrinsec – capilar intrafascicular

Cele două sisteme vasculare sunt independente funcţional, după cum a demonstrat Lundborg (16) pe nervul sciatic tibial de iepure, pe care l-a separat de vascularizaţia extrinsecă pe întreaga lungime, fără afectarea majoră a circulaţiei intraneurale. Acest experiment pledează pentru conservarea nervilor în condiţiile renunţării la sistemul extrinsec. Cu toate acestea, lungimea nervului care poate rezista devascularizării şi va fi nutrită numai de sistemul vascular intrinsec este limitată.

Principalii factori care intervin în suferinţa NPC sunt factorii ischemic şi compresiv. Ischemia este cauzată de întindere sau compresiune, în aceste situaţii intervenind factorul de durată al ischemiei precum şi un factor edematos. Vulnerabilitatea NPC este bine cunoscută ortopezilor în cadrul alungirilor de membru inferior. În afara riscului lezional direct, sensibilitatea NPC la întindere este o complicaţie sistematic căutată şi de temut, la o alungire de 15% fluxul sanguin intraneural fiind oprit în totalitate (16).

CONCLUZII

NPC prezintă câteva particularităţi anatomice care trebuie menţionate (23) :

- se îndepărtează în spaţiul popliteu de linia mediană şi de artera poplitee ;
- vine în raport lateral cu tendonul bicepsului femural, fiind permanent supus traumatismelor, în cadrul mişcărilor de flexie şi extensie ale genunchiului ;
- segmentul distal al traiectului său este lipsit de raportul cu surse vasculare importante, nervul trecând printr-o regiune bogată în structuri fibroase cu caracter compresiv (17) ;
- se află în raport direct cu colul peroneului, nivel la care emite şi ramurile sale terminale.

La acestea se adaugă particularităţile legate de comportamentul grupelor fasciculare. În spaţiul popliteu se poate ajunge la un singur fascicul, înconjurat de ţesut conjunctiv bine reprezentat, în timp ce la nivelul colului peroneului numărul de fascicule creşte (14-15), fibrele grupându-se în vederea emergenţei ramurilor terminale. În segmentul în care nervul străbate zona paucivascularizată, pe secţiune fibrele localizate central vor fi mai puţin vascularizate. Sunderland (22) determină la acest nivel o proporţie de 65% a ţesutului conjunctiv epineural, spre deosebire de colul peroneului, unde acelaşi ţesut ocupă 37% din grosimea nervului.

Prin urmare, din toate punctele de vedere, acest nivel este critic pentru regenerarea fibrelor nervoase după sutură : prin proporţia mare a conjunctivului, care poate produce cicatrici compresive, prin vascularizaţia săracă şi prin trecerea bruscă de la un fascicul la mai multe.

Dispoziţia arterelor nutritive ale NPC deasupra colului peroneului sugerează că trebuie să se respecte mezonervul, acordând o atenţie deosebită 1/3 superioare a nervului, nerv care este mult mai expus în partea sa distală, unde este superficial şi aderent la peroneu. Vascularizaţia extrinsecă precară şi fragilitatea extremă a mezonervului la acest nivel conduc la indicaţia logică de respectare a vascularizaţiei intraneurale în treimea distală a NPC.

BIBLIOGRAFIE

1. Arifoglu Y., Sürücu H.S., Sargon M.F., Tanyeli E., Yazar F., Double superior gemellus together with double piriformis and high division on the sciatic nerve, *Surg Radiol Anat*, 1997, 19(6), 407-408.
2. Carvalho M., Miguel S., Bentes C., Sensory potential can be preserved in severe common peroneal neuropathy, *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2000, 40(1), 61-63.
3. Cohen DE., Van Duker B., Siegel S., Keon TP., Common peroneal nerve palsy associated with epidural analgesia, *Anesth Analg*, 1993, 76(2), 429-431.
4. Deutsch A., Wyzykowski RJ., Victoroff BN., Evaluation of the anatomy of the common peroneal nerve. Defining nerve-at-risk in arthroscopically assisted lateral meniscus repair, *Am J Sports Med*, 1999, 27(1), 10-15.
5. Diop M., Ndiaye A., Dia A., Sow M.L., Morin A., Anatomic study via dissection of the common fibular nerve : etiopathogenic consideration, *Bull Assoc Anat*, 1997, 81(253), 9-12.

6. Edwards M.S., Hirigoyen M., Burge P.D., Compression of the common peroneal nerve by a cyst of the lateral meniscus. A case report, *Clin Orthop*, 1995, 316, 131-133.
7. El-Barrany W.G., Marei A.G., Valée B., Anatomic basis of vascularised nerve grafts : the blood supply of peripheral nerves, *Surg Radiol Anat*, 1999, 21(2), 95-102.
8. Evans J.D., Neumann L., Frostick S.P., Compression neuropathy of the common peroneal nerve caused by a ganglion, *Microsurgery*, 1994, 15(3), 193-195.
9. Fansa H., Plogmeier K., Gonschorek A., Feistner H., Common peroneal nerve palsy caused by a ganglion. Case report, *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 1998, 32(4), 425-427.
10. Hatano Y., Arai T., Tida H., Soneda J, Common peroneal nerve palsy. A complication of coronary artery bypass grafting surgery, *Anaesthesia*, 1988, 43(7), 568-569.
11. Herrera-Ornelas L., Tolls R.M., Petrelli N.J., Piver S., Mittelman A., Common peroneal nerve palsy associated with pelvic surgery for cancer. An analysis of 11 cases, *Dis Colon Rectum*, 1986, 29(6), 392-397.
12. Jacobs D., Azagra J.S., Delauwer M., Bain H., Vanderheyden J. E., Unusual complication after pelvic surgery : unilateral lower limb crush syndrome and bilateral common peroneal nerve paralysis, *Acta Anaesthesiol Belg*, 1992, 43(2), 139-143.
13. Jeyaseelan N., Anatomical basis of compression of common peroneal nerve, *Anat Anz*, 1989, 169(1), 49-51.
14. Johnson D.S., Sharma D.P., Bangash I.H., Common peroneal nerve palsy following knee arthroscopy, *Arthroscopy*, 1999, 15(7), 773-774.
15. Kirici Y., Ozan H., Double gluteus maximus muscle with associated variations in the gluteal region, *Surg Radiol Anat*, 1999, 21(6), 397-400.
16. Lundborg G., Rydevik B., The effects of stretching the tibial nerve of the rabbit : a preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium, *J Bone Joint Surg*, 1973, 55B, 390-401.
17. Păduraru D., Pintilie D., Stan C., Studiu privind vascularizaţia nervului peroneal comun, *Zilele medicale dobrogene*, Constanţa, 1996.
18. Piton C., Fabre T., Lasseur E., Andre D., Geneste M., Durandeau A, Common fibular nerve lesions. Etiology and treatment. Apropos of 146 cases with surgical treatment, *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 1997, 83(6), 515-521.
19. Quablan H.S., Al-Sayegh H., Intrapartum common peroneal nerve compression resulted in foot drop : a case report, *J Obstet Gynaecol Res*, 2000, 26(1), 13-15.
20. Quénu J., Lejars F., Les artères et les veines des nerfs, *Comptes rendus hebdomaires des séances de l'Académie des sciences*, 1980, 111, 608.
21. Rouviere H., *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*, tome III, Masson ed., Paris, 1974, 438-441.
22. Sunderland S., *The anatomy and phisiology of nerve injury ; muscle nerve*, 1990, 13, 771-784.
23. Tamaş C., *Microanatomia vascularizaţiei nervilor periferici*, Teză de doctorat, UMF „Gr. T. Popa" Iaşi, 1998, 23-32, 99-101.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

DEVIAŢIILE AXIALE ÎN PLAN FRONTAL ALE GENUNCHIULUI LA COPIL. POSIBILITĂŢI DE CORECŢIE CHIRURGICALĂ

D.G. Goţia, Ligia Milea, M. Anton, Dana Gorduza, S. Straticiuc, Fl. Filip, C. Paiu, V. Munteanu, M. Georgescu, Isabella Murariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică

SURGICAL OPTIONS IN THE TREATMENT OF FRONTAL PLANE DIVERGENCE OF THE KNEE IN CHILDREN (Abstract) : The final spatial orienyation of the knee in the frontal plane develops around age 8, any later changes being minor. A number of 40 children with 59 knee divergences in the frontal plane were admitted in our department between 1988 and 1997, from wich were in children aged between 1 and 3, 38 were in children aged between 3 and 8 years, 13 cases were in children older than 8. The condition was bilateral in 19 children. In 15 of 32 *genu varum* cases recorded, Blount' disease was accepted as an etiological factor ; the others were considered idiopathic. Idiopathic *genu valgum* developed in 21 cases, 5 such cases appeared after trauma and 1 developed as a conseqence of sepsis. We performed proximal tibial metaphyseal osteotomy for realignment with high-level diaphyseal peroneal osteotomy in all cases. We had to associate a distal metaphyseal osteotomy in 23 cases (12 *genu varum* and 11 *genu valgum*). A single complication appeared, wich consisted of a temporary nervous compression. In 4 cases of *genu varum*, a repeated osteotomy was required. The control group included 28 children (32 knee divergences), who were admitted in hospital 3-11 years after surgery. The femoral-tibial angle was was measured to be between -3° *varus* and +5° *valgus* in all cases. We conclude that surgery must be used as therapeutical option in all cases of frontal divergences of the knee in children, but a thorough assessment for separating normal from abnormal conditions should be performed before surgery. **Key words** : GENU VARUM, GENU VALGUM, SURGICAL TREATMENT.

Deviaţiile în plan frontal ale axei mecanice a membrelor inferioare sunt frecvente la copil ; important însă este de a separa deviaţiile care intră în cadrul fiziologicului de cele patologice.

Ne-am propus analiza cazuisticii Clinicii de Chirurgie şi ortopedie pediatrică din Iaşi în ceea ce priveşte etiologia deviaţiilor patologice în varus şi valgus a genunchilor, precum şi posibilităţile de corecţie chirugicală.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1988 - 1997 au fost trataţi 22 copii cu genu varum şi 18 cu genu valgum totalizând 59 de genunchi cu deviere patologică a axului (32 genu varum şi 27 genu valgum).

Deviaţia în varus a fost găsită preponderent la sexul feminin (16/22 cazuri), pe când deviaţia în valgus a predominat la sexul masculin (12/18 cazuri).

REZULTATE

Analizând cazuistica pe grupe de vârstă se constată :

- genu varum :
  - 1 - 3 ani : 5 cazuri
  - 3 - 8 ani : 18 cazuri
  - > 8 ani : 9 cazuri
- genu valgum :
  - 1 -3 ani : 3 cazuri
  - 3 - 8 ani : 20 cazuri
  - > 8 ani : 4 cazuri

Bilateralitatea în genu varum a fost întâlnită la 10 copii iar în genu valgum la 9 copii.

Aprecierea varusului sau valgusului patologic s-a făcut prin măsurarea unghiului diafizo-diafizar femuro-tibial, considerând normalul între -3° varus şi +5° valgus.

Ţinând cont numai de vârsta de debut a deformaţiei în varus repartiţia este următoarea :

- genu varum infantil (boala Blount) cu debut între 1-3 ani : 8 cazuri (15 genunchi)
- genu varum juvenil cu debut între 3-8 ani : 6 cazuri (8 genunchi)
- genu varum al adolescentului : 8 copii (9 genunchi).

Tratamentul în toate cazurile de tibia vara a constat în osteotomie metafizară proximală de deschidere internă de tibie (valgizare), la 3 cazuri cu plasare de grefon iliac, montajul făcându-se cu agrafe Blount ; concomitent osteotomie diafizară înaltă de peroneu.

La 8 copii (19 genunchi) s-a asociat osteotomie femurală supracondiliană de valgizare într-un alt timp operator, deoarece exista asociată şi o componentă femurală distală de varus.Toţi aceşti copii au fost în varstă de peste 6 ani având genu varum considerat idiopatic.

Genu valgum de natură idiopatică a fost constatat la 21 genunchi, alţi 5 fiind de natură traumatică (4 după fractură metafizară proximală de tibie şi 1 după fractură diafizară distală de femur incorect redusă). Ultimul caz a prezentat un genu valgum după artrită purulentă de genunchi care a evoluat cu distrucţia condilului femural extern.

Dintre cei 21 de genunchi cu genu valgum idiopatic la 11 cazuri s-a asociat deviaţia femurală distală cu cea tibială proximală, necesitând efectuarea osteotomiei cuneiforme interne de varizare la ambele niveluri, în timpi operatori diferiţi ; la alţi 4 pacienţi deviaţia era numai femurală, ceilalţi 6 copii având valgus tibial pur. Tratamentul chirurgical în ultimele situaţii a constat în osteotomie cuneiformă de varizare cu sediul femural sau tibial, funcţie de locul deformaţiei.

Am întâlnit o singură complicaţie postoperatorie sub forma unei pareze de sciatic popliteu extern care s-a remis după 4 luni.

Recurenţa deformaţiei a survenit la 4 genunchi care au prezentat boală Blount tratată operator la vârste cuprinse între 6-8 ani ; toţi au fost supuşi osteotomiei iterative.

Controlul actual a cuprins 28 copii (32 genunchi), intervalul de la operaţie variind între 3-11 ani (în medie 7 ani). Toţi prezentau unghiul femuro-tibial cuprins între -3° varus şi +5° valgus.

DISCUŢII

Evoluţia morfotipului normal a genunchiului are limite fiziologice destul de largi iar imaturitatea osoasă de cele mai multe ori permite târziu delimitarea radiologică a patologicului de fiziologic.

După Salenius şi Walch (3) evoluţia normală a morfotipului frontal este următoarea :

- la naştere există un varus fiziologic de -15°
- între 18-24 luni ajunge treptat la 0°
- la 3 ani (fetele) sau la 4 ani (băieţii) se atinge un valgus de +10°
- involuţie lentă a valgusului până la 8 ani când atinge +5°
- după vârsta de 8 ani până la maturaţia scheletală variaţiile unghiulare sunt nesemnificative.
- la vârsta adultă morfotipul normal variază între -5° varus şi +10° valgus.

La adult morfotipul frontal este repartizat astfel :

- normo-axaţi 46%
- genu varum 40%
- genu valgum 14%

Deviaţia patologică în varus recunoaşte mai multe etiologii : condrodistrofie la nivelul cartilagiului de creştere tibial proximal sau femural distal, rahitism, traumatism, infecţie, boala Blount.

Boala Blount, afecţiune relativ rară, de cauză necunoscută, produce varus al metafizei tibiale proximale prin inhibiţia creşterii versantului medial a plăcii epifizare, accentuat de prăbuşirea postero-medială a platoului tibial medial. La cele de mai sus se asociază şi un oarecare grad de torsiune internă a scheletului gambier (15).

Debutul său între 1-3 ani prin varus tibial proximal evolutiv este greu de diferenţiat de varusul fiziologic până la apariţia caracterelor radiologice patognomonice : ciocul metafizar medial, îngustarea versantului medial a plăcii epifizare, cuneiformizarea condilului tibial medial (17) (Fig. 1). Calculându-se unghiul diafizo-metafizar tibial proximal Levine-Drennan se poate prevede cu mare probabilitate apariţia în viitor a bolii Blount dacă acesta are valori peste 11° (2,12).

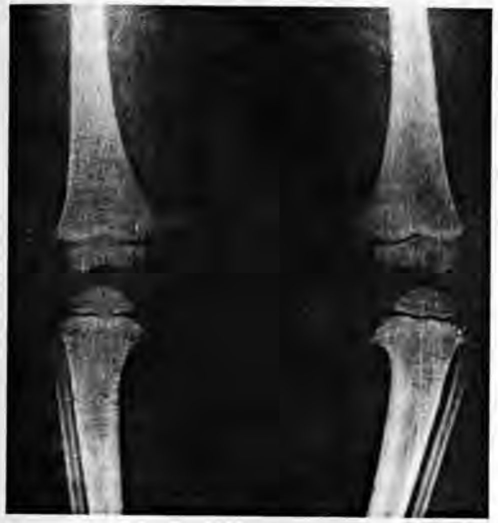


Fig. 1.

Forma infantilă este bilaterală în 80% din cazuri având predominenţă feminină (4), aşa cum se întâlneşte şi în cazuistica noastră.

Clasic se descrie o formă cu debut tardiv a bolii Blount, forma adolescentului, care ar debuta după 10 ani şi care este mult mai rară decât forma infantilă şi are tabloul radiologic diferit faţă de aceasta : nu se mai întâlneşte cuneiformizarea medială a epifizei (12) iar versantul medial al plăcii epifizare este mult îngustat, frecvent închis prin bară osoasă, scleroză osoasă epifizară şi metafizară adiacentă (2).

Atât în forma infantilă cât şi în cea a adolescentului supraponderabilitatea este la fel de des întâlnită ca şi în epifizioliză (2, 5, 6).

Noi considerăm că sistematizarea etiologică a varusului genunchiului ar fi mai corectă în modul următor :

1. Genu varum fiziologic.
2. Genu varum infantil cu debut între 1-3 ani şi având etiologii variate : boala Blount, condrodistrofii, rahitism, traumatism, infecţie.
3. Genu varum juvenil întâlnit între 4-10 ani cu aceleaşi etiologii posibile, făcând rezerve asupra originii tip boală Blount în sensul că la această grupă de vârstă boala Blount este mai degrabă întâlnită ca o formă evoluată a debutului infantil (stadiul 3 sau 4 în clasificarea Langenskiöld).
4. Genu varum al adolescentului întâlnit după 10 ani şi produs de o condrodistrofie a plăcii epifizare, traumatism, infecţie, boală Blount. Aderând la clasificarea lui Langenskiöld credem că adevărata boală Blount cu debutul la 1-3 ani evoluând lent, cu semnele radiologice caracteristice până la adolescenţă, este singura formă de boală Blount existentă. Ne bazăm pe faptul că imaginea radiologică descrisă in aşa zisa formă cu debut tardiv, a adolescentului, este total diferită de cea descrisă în boala Blount cu debut precoce şi ajunsă în etapa de adolescenţă (stadiul 5, 6). Mai mult, la adolescent genu varum considerat boală Blount cu debut tardiv, are frecvent şi o componentă femurală distală. Bazaţi pe cele expuse credem că originea cea mai frecventă a deviaţiei în varus a genunchiului apărută în adolescenţă, este datorată unei condrodistrofii a plăcii epifizare tibială şi/sau femurală.

Genu valgum patologic este mai rar întâlnit înainte de varsta de 8 ani. Etiologia sa obişnuit este considerată a fi postfracturară, tibial proximal sau femural distal (1, 12, 19), apoi idiopatică în urma unei probabile condrodistrofii, sau după o artrită septică de genunchi cu distrucţia condilului lateral femural (1) cum am întâlnit şi noi un caz. Faţă de părerea majoritară a frecvenţei maxime posttraumatice, în cazuistica noastră a predominat originea idiopatică (21 faţă de 5 postfractură).

Fractura metafizei tibiale proximale chiar fără deplasare poate produce genu valgum, aşa cum am constatat în toate cele 4 cazuri ale noastre. Mecanismul patogenic al producerii deviaţiei , cu toate ipotezele emise, rămâne incert (8, 11, 12, 13).

Deviaţia în valgus poate surveni şi după o fractură femurală distală consolidată vicios (Fig. 2).

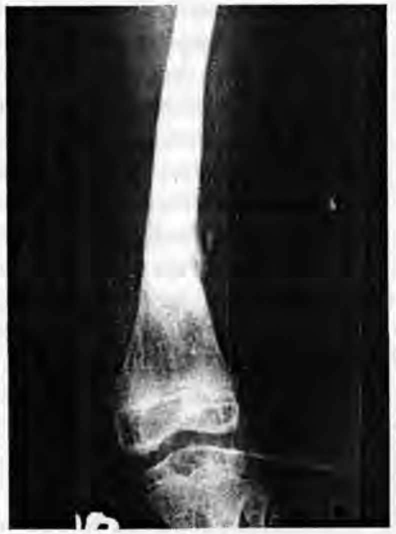


Fig. 2.

Asocierea de genu varum de o parte şi genu valgum de cealaltă parte creiază o condiţie patologică mai rară cunoscută sub numele de „copil bătut de vânt" (14), statistica noastră neînregitrând nici un asemenea caz.

Tratamentul deviaţiei în varus trebuie să fie cât mai precoce pentru a se reda versantului medial a plăcii epifizare condiţiile normale de presiune permiţând astfel în viitor o creştere normoaxată. Vârsta optimă este sub 5 ani, opţiunile variind după autori. Important este de a se corecta operator varusul atât tibial cât şi torsiunea tibială internă foarte frecvent asociată. Gradul corecţiei variază de asemenea după diverşi autori (3), dar unanim se recomandă corecţie peste 0°, gradul de valgus putand ajunge peste cel fiziologic (Langenskiöld) pentru a preveni recidiva.

La copilul mare, peste 10 ani, cu deformaţie evolutivă, poate fi indicat agrafajul realizând epifiziodeză temporară tibială laterală şi peronieră proximală (7, 9, 10, 14). Agrafajul trebuie riguros executat şi controlat existând riscul producerii unei epifiziodeze definitive. Noi nu avem experienţa agrafajului (18).

Dacă deformaţia este gravă, stadiul 5 sau 6 Langenskiöld, cu prăbuşire marcată a condilului tibial medial, este indicată osteotomia intraepifizară de ridicare a acestuia sau osteotomia trecând prin cartilagiul de creştere închis la acest nivel (16).

Deviaţia în valgus se corectează prin osteotomie metafizară cuneiformă la nivel tibial sau femural, funcţie de sediul maxim al deformaţiei, sau prin agrafaj cu epifiziodeză temporară.

CONCLUZII

Este necesară o atentă delimitare a devierilor patologice axiale faţă de cele care se încadrează în limitele fiziologicului.

Diagnosticul de boală Blount la grupa de vârstă 1-3 ani trebuie să fie parcimonios pentru a nu trata inutil o deviere fiziologică în varus. În caz de incertitudine diagnostică se recomandă espectativa până la apariţia semnelor radiologice de certitudine.

Prognosticul este mai bun pentru devierile în varus cu debut după vârsta de 10 ani ţinând cont de potenţialul de creştere mai redus decât la vârstă mai mică.

Tratamentul chirurgical al varusului genunchiului trebuie să fie de elecţie prin osteotomie metafizară proximală tibială de valgizare asociată cu osteotomie diafizară înaltă de peroneu. În cazul deformaţiei severe a platoului tibial medial se poate asocia osteotomia de ridicare a acestuia. Agrafajul trebuie foarte atent condus având riscuri potenţiale mari.

Apariţia valgusului după fracturi ale metafizei tibiale proximale, chiar fără deplasare, este o complicaţie frecventă. De aceea se impune urmărirea în timp a acestor fracturi.

BIBLIOGRAFIE

1. Balthazar A.D., Pappas M.A., Acquired Valgus Deformity of the Tibia in Children, *J Ped Orthop*,1984, 4, 5, 538-541.
2. Bradway J.K., Klassen R.A., Peterson H.A., *J Ped Orthop*, 1987, 7, 4, 472-480.
3. Cahuzac J.Ph., Vardon D., Sales de Gauzy J., Les déformations des membres inférieurs de l'enfant dans le plan frontal, *Ann Péd*, 1993, 40, 4, 217-222.
4. Carter J.R., Leeson M.C., Thompson G.H., Kalamachi A., Kelly H., Makley J.T., Late-Onset Tibia Vara : A Histopathologic Analysis. A Comparative Evaluation with Infantile Tibia Vara and Slipped Capital Femoral Epiphysis, *J Ped Orthop*, 1988, 8, 2, 187-195.
5. Daudet M., *Pédiatrie. Orthopédie et chirurgie abdominale en pratique quotidienne*, Ed. Ellipses, Paris, 1989, 252-253.
6. Dietz F.R., Marchant T.C., Indications for Osteotomy of the Tibia in Children, *J Ped Orthop*, 1990, 10, 4, 486-490.
7. Dutoit M., L'graphage selon Blount dans les déviations frontales idiopathiques des membres inférieurs de l'enfant, *Chir Péd*, 1986, 27, 2, 103-107.
8. Green N.E., Tibia Valga Caused by Asymmetrical overgrowth Following a Nondisplaced Fracture of the Proximal Tibial Metaphysis, *J Ped Orthop*, 1983, 3, 2, 135-137.
9. Gregosiewicz A., Wosko I., Kandzierski G., Drabig Z., Double-Elevating Osteotomy of Tibiae in the Treatment of Severe Cases of Blount's Disease., *J Ped Orthop*, 1989, 9, 2, 178-181.
10. Herring J.A., Genu valgus, *J Ped Orthop*, 1985, 5, 2, 236-239.
11. Jong S.S., Hui T.K., Mubarak S.J., Wenger D.R., Genu Varum in Children with Coxa Vara Resulting from Hip Disease, *J Ped Orthop*, 1997, 17, 2, 225-229.
12. Jordan S.E., Alonso J.E., Cook F.F., The Etiology of Valgus Angulation After Metaphyseal Fractures of the Tibia in Children, *J Ped Orthop*, 1987, 7, 4, 450-457.
13. Lovell W.W., Winter R.B., *Pediatric Orthopaedics*, 2^{nd} eds., Ed. Lippincott Company, Philadelphia, 1986, vol 1, 252-253.
14. Mielke C.H., Stevens P.M., Hemiepiphyseal Stapling for Knee Deformities in Children Younger than 10 Years : A Preliminary Report, *J Ped Orthop*, 1996, 16, 4, 423-429.
15. Olusola O.A., Keswani H., Idiopathic or Primary Windsept Deformity : The Etiological Significance of the Radiological Findings, *J Ped Orthop*, 1984, 4, 3, 293-296.
16. Sasaki T., Tomonori Y., Junichi M., Kazunori Y., Yoshikazu K., Transepiphyseal Plate Osteotomy for Severe Tibia Vara in Children : Follow-up Study of Four Cases, *J Ped Orthop*, 1986, 6, 1, 61-65.
17. Schoeneker P.L., Meade W.C., Pieronn R.L., Sheridan J.J., Capelli A.M., Blount's Disease : A Retrospective Review and Recommendations for Treatment, *J Ped Orthop*, 1985, 5, 2, 181-186.
18. Thompson G.H., Carter J.R., Smith C.W., Late-Onset Tibia Vara : A Comparative Analysis., *J Ped Orthop*, 1984, 4, 2, 185-194.
19. Zionts L.E., Harcke H.Th., Brooks K.M., Mac Ewen G.D., Posttraumatic Tibia Valga : A Case Demonstrating Asymetric Activity at the Proximal Growth Plate on Technetium Bone Scan, *J Ped Orthop*, 1987, 7, 4, 458-462.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE CANCERULUI DE SÂN ÎN JUDEŢUL CONSTANŢA

O. Unc, V. Sârbu
Universitatea „Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Chirurgie - Spitalului Clinic Judeţean Constanţa

EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF BREAST CANCER IN CONSTANTA COUNTY (Abstract) : The authors present the possibilities to realize a screening for breast cancer in women from Constanta county, without a national screening program. The study analized a lot of 1449 apparentely healthy women and a lot of 3792 female patients hospitalized in the IInd Clinic, County Hospital of Constanţa. **Key words** : BREAST CANCER, SCREENING.

INTRODUCERE

Valoarea tratamentului în cancerul de sân este dată de aplicarea sa în stadii cât mai incipiente, pentru a putea avea asigurată terapeutic, o viză curativă şi nu doar una paleativă. Considerăm de aceea că, principalul element al afirmării unui prognostic favorabil la distanţă îl constituie o depistare precoce a neoplasmului mamar, problemă de mare actualitate în toate ţările cu incidenţă crescută a cancerului de sân, unde sunt puse în practică de mai mulţi ani, o serie de programe naţionale de screening.

MATERIAL ŞI METODĂ

Realizarea unui diagnostic cât mai precoce pentru neoplasmul de sân şi aprecirea incidenţei sale în cadrul populaţiei feminine a judeţului Constanţa, le-am avut în vedere sub trei aspecte :

- datele statistice oferite de Centrul de Statistică al Direcţiei de Sănătate Publică a judeţului Constanţa şi al Spitalului Clinic Judeţean Constanţa ;
- iniţierea unui program de depistare a cazurilor noi de cancer mamar în cadrul populaţiei feminine a Dispensarului nr. 5 Constanţa, desfăşurat prin examinarea clinică a unui număr de 1449 de femei ;
- examinarea clinică a 3792 de paciente internate şi sancţionate chirurgical în cadrul Clinicii a II-a Chirurgie a Spitalului Clinic Judeţean Constanţa, pentru diverse afecţiuni chirurgicale, altele decât patologia mamară.

REZULTATE

În judeţul Constanţa, conform Anuarului de Statistică Sanitară editat de Ministerul Sănătăţii (16), există o populaţie de 749.000 de locuitori, dintre care un număr de 376.503 femei cu următoarea repartiţie pe decade de vârstă (tabelul I).

TABELUL I
Repartiţia pe decade de vârstă a populaţiei feminine constănţene

20-29 ani	30-39 ani	40-49 ani	peste 50 ani
66.424	49.283	60.465	95.407
17,64 %	13,08 %	16,05 %	25,34 %

Morbiditatea generală neoplazică în perioada 1990-1998 este prezentată în tabelul II.

Aceasta a reprezentat în valori absolute o incidenţă de 185 de cazuri noi la 100.000 de locuitori pentru 1990, respectiv de 157 cazuri noi de neoplasm la 100.000 de locuitori, pentru 1997. Dintre acestea, cazurile nou depistate de neoplasm mamar precum şi decesele prin cancer de sân în perioada 1997-1998 au fost de 250 şi, respectv, 712.

TABELUL II
Morbiditatea generală neoplazică în judeţul Constanţa

1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%	0,2%	0,3%

Mortalitatea brută neoplazică în Constanţa a fost în 1997 de 159 %ooo de locuitori iar cea standardizată de 184,3 %ooo în timp ce valorile pentru România au fost de 173,6 %ooo şi respectiv, 168,2%ooo.

SCREENING PENTRU NEOPLASMUL DE SÂN ÎN CONSTANŢA

Preocupaţi de problematica neoplasmului mamar, de cazurile depăşite ca potenţial curativ prin tratament chirurgical, am iniţiat, împreună cu Laboratorul de Sănătate Publică Constanţa, Dispensarul nr. 5 Constanţa şi Fundaţia pentru o Societate Deschisă, două programe de depistare în masă a cancerului de sân şi a cancerului de rect.

A fost luat în studiu lotul populaţional catagrafiat al dispensarul sanitar amintit, respectiv un număr de 1449 femei, cu următoarea repartiţie pe decade de vârstă (tabelul III).

S-au examinat clinic, prin palparea sânilor şi axilar bilateral, 1301 femei, cu vârste extreme de 30 de ani şi respectiv 93 de ani, depistându-se un număr de 53 de cazuri de modificări tumorale mamare sau adenopatii axilare pentru care a fost necesară continuarea investigaţiilor, repartiţia pe grupele de vârstă fiind redată în tabelul IV.

Cele trei cazuri noi de neoplasm mamar reprezintă pentru lotul studiat o incidenţă de 0,23 %, respectiv 207,03 %ooo de locuitori şi 5,66% din patologia mamară descoperită. După clasificarea TNM, cele trei cazuri reprezintă ca stadialitate, T2 No Mo, T1 No Mo şi T2 N1 Mo.

EXAMINAREA CLINICĂ A UNUI LOT DE 3792 DE PACIENTE

O altă direcţie de urmărire a patologiei neoplazice mamare precum şi a realizării unei creşteri a eficienţei tratamenului aplicat a constituit-o decelarea simptomatologiei şi semnelor sugestive de cancer de sân la pacientele internate în cadrul Clinicii a II-a Chirurgie dar pentru alte afecţiuni chirurgicale. Au fost asfel examinate, fie pe masa de operaţie fie în saloanele Clinicii de Chirurgie, 3792 de

TABELUL III
Repartiţia pe decade de vârstă a populaţiei catagrafiate

30-39 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	peste 80 ani
159	380	273	404	197	36

TABELUL IV
Incidenţa patologiei mamare pe grupe de vârstă

Vârsta	30-39 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	peste 80 ani
paciente	12	35	4	2	0	0
%	7,54	9,21	1,46	0,49	0	0
% din total	0,92	2,69	0,30	0,15	0	0
cancer	0	2	0	1	0	0
MSC	9	30	4	1	0	0
Mastodinie	3	3	0	0	0	0

TABELUL V

Repartiţia pacientelor examinate pe decade de vârstă şi incidenţa neoplasmului mamar

20-29 ani	30-39 ani	40-49 ani	50-59 ani	60-69 ani	70-79 ani	peste 80
385	859	1046	949	372	174	7
10,15%	22,65%	27,58%	25,02%	9,81%	4,58%	0,18%
-	1	2	2	2	-	-
-	0,02%	0,05 %	0,05%	0,05%	-	-

paciente înregistrate în cazuistica Clinicii a II-a cu cele mai diverse diagnostice.

Repartiţia pe decade de vârstă a pacientelor examinate a fost redată în tabelul V.

Se constată deci că dintre cele 3792 de paciente examinate în final s-au evidenţiat 7 cazuri de neoplasm mamar concomitent cu alte afecţiuni chirurgicale, ceea ce reprezintă o incidenţă de184,59 %ooo. Dintre acestea, două cazuri erau diagnosticate cu litiază renală dreaptă şi respectiv cu litiază renală bilaterală (45 ani, T2 N1 Mo, şi respectiv, 37 de ani, T4 N1 Mo), un caz se internase pentru un sindrom subocluziv (63 ani, T1 N0 Mo), iar patru paciente erau diagnosticate cu colecistită litiazică (47 ani, T2 No Mo, 53 ani, T2 N1 Mo, 50 ani, T2 N0 Mo, şi 62 ani, T2 N1 Mo).

DISCUŢII

Valoarea tratamentului neoplasmului de sân este dependentă de stadiul în care este surprinsă pacienta cu neoplasm mamar, de vârsta pacientei, de forma histo-patologică, de schema terapeutică aplicată (1, 2, 5, 8, 15). Ceea ce domină ca importanţă pare a fi însă depistarea precoce a formelor de cancer mamar. În acest sens am încercat să desfăşurăm şi prezentul studiu epidemiologic al cărei date au fost prezentate mai sus. O primă etapă, iniţiată înaintea culegerii datelor amintite a constituit-o pregătirea populaţiei feminine constănţene asupra problematicii generale a cancerului mamar (3, 4, 6, 14). S-au realizat în acest sens, la iniţiativa şi cu participarea autorului acestei lucrări, patru emisiuni televizate de către postul local MTC Constanţa, în care prin discuţiile purtate între invitaţii de diferire specialităţi, chirurgi, oncologi, anatomo-patolog şi prin imaginile concrete filmate cu şi despre neoplasmul mamar, am urmărit să şocăm vizual telespectatoarele pentru a se înţelege semnificaţia gravitaţii acestei neoplazii şi pentru a le determina să practice cu mai multă convingere autopalparea sânilor. Rezultatul acestor emisiuni l-a reprezentat, pe lângă dialogul direct din timpul emisiunilor cu pacientele, o creştere semnificativă a prezentărilor în cadrul clinicii noastre a pacientelor cu patologie mamară precum şi o incidenţă crescută a sancţiunilor chirurgicale pentru neoplasmul de sân. Din acest moment am început practic şi examinarea directă a pacientelor internate în cadrul Clinicii a II-a, pentru a depista cazuri noi de neoplasm mamar la pacientele internate pentru alte suferinţe chirurgicale. A apărut apoi şi ideea realizării unui screening reprezentativ şi extins în cadrul populaţiei feminine constănţene, pentru cancerul mamar (13); acest ultim deziderat nu a putut însă să fie realizat la dimensiunea gândită iniţial, din mai multe motive, lotul urmărit reducându-se doar la catagrafierea femeilor dintr-un singur dispensar sanitară.

Pentru populaţia feminină, incidenţa cancerului de sân a avut o curbă ascendentă, ceea ce concordă cu evoluţia la nivel mondial. Menţionăm că totuşi, cifrele înregistrate pentru judeţul Constanţa, depăşesc valorile medii înregistrate pentru România ; se poate ridica problema acestei incidenţe ce depăşeşte media pe ţară, în sensul implicării mediului însorit maritim sau a unei expuneri

mai intense în timpul exploziei de la Cernobâl.

Screeningul pentru cancerul mamar iniţiat pentru lotul de 1449 de femei, relevă că decadele de vârstă 60-69 şi 40-49 ani au cea mai mare reprezentativitate ca prezenţă numerică, incidenţa cazurilor de cancer de sân înregistrându-se pentru aceleaşi decade prin cele trei cazuri noi. Cele două stadii IIB şi cazul de neoplasm mamar stadiul I, descoperite prin screeningul iniţiat dovedesc posibilitatea surprinderii cancerului mamar în forme incipiente, ceea ce creşte considrabil şansa unui tratament eficient şi cu viză curativă (9, 10).

Screeningul iniţiat în cadrul clinicii noastre oferă o altă faţetă, aceea a asocierii cancerului mamar cu alte patologii, prin diagnosticul unei prime leziuni existând riscul eludării prezenţei cancerului. Aş particulariza cele spuse prin prezentarea pacientei P.M., 37 de ani, care cu o suferinţă renală generată de litiaza renală bilaterală, abia în momentul internării în Clinica Urologie, ajunge să fie diagnosticată cu neoplasm mamar, T4 N1 M0, când tumora neoplazică era extinsă deja la întreg sânul drept. Este de subliniat stadiul tardiv de diagnosticare a neoplasmului mamar iar prin aceasta reducerea eficienţei terapeutice. Cealaltă pacientă, diagnosticată cu o litiază renală dreaptă , în vârstă de 45 de ani, a avut şansa unui diagnostic precoce, surprinderea în stadiul II B oferind alt prognostic decât cel al stadiului III B, în care fusese diagnosticată pacienta amintită mai sus.

Cele trei paciente internate în cadrul clinicii pentru litiază biliară, la care s-a pus ulterior în evidenţă şi un neoplasm mamar, ridică, la fel ca şi celelalte două paciente cu litiază renală, problema concomitenţei unei neoplazii mamare cu o altă patologie asociată şi chiar mai manifestă decât cancerul de sân. Rezultă deci că examenul clinic complex la orice femeie nu numai că este necesar dar poate releva, mai ales dacă şi urmărim, existenţa unui neoplasm mamar (11). O altă observaţie care se poate face este aceea a asocierii cancerului de sân cu litiaza biliară. A fost o coincidenţă doar de depistare a neoplasmului mamar la pacientele cu litiază biliară sau există o predispoziţie sau o anumită relaţie între cancerul de sân şi litiaza biliară? Această întrebare ne-a determinat să efectuăm un studiu retrospectiv de evidenţiere a asocierii celor două afecţiuni. Pentru cele 267 de paciente la care s-a intervenit chirurgical pentru neoplasm de sân 48 au prezentat asociată şi o litiază biliară care urma sau fusese sancţionată chirurgical, ceea ce reprezintă un procent de 17,97 %.

Fără a fi categorici în afirmaţii, menţionăm doar că prezenţa concomitenţei litiazei renale sau mai ales a celei biliare într-un procent de 18%, cu neoplasmul mamar, o considerăm ca având o oarecare semnificaţie patologică pe care nu am găsit-o până în prezent menţionată în literatura de specialitate.

CONCLUZII

Putem afirma că se poate realiza un screening al neoplasmului mamar în afara programelor speciale care necesită o anume investiţie financiară, prin examinarea sânilor tuturor pacientelor care ajung într-o clinică de chirurgie pentru alte boli, fie înainte de operaţii, fie pe masa de operaţii, cu posibilitatea sau surpriza de a depista existenţa unui cancer de sân.

Un alt aspect de semnalat şi de aprofundat, îl reprezintă asocierea cancerului mamar cu litiaza biliară, procentul obţinut de noi, de 18%, după aprecierea noastră având o anumită relevanţă demnă de luat în consideraţie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bonadonna G., Robustelli della Cuna G., *Medicina Oncologica*, Ed. Masson, Milan, 1999.
2. Bonifacino A., Buzdar U.A., Halliwell M., *Carcinoma della Mammella*, Ed. Polleto, Milan, 1999.

3. Chang S., Parker S.L., Pham T., Buzdar A.U., Hursting S.D., The incidence, age at diagnosis and survival from inflammatory breast cancer: The NCI'S surveillance, epidemiology, and end results program (1975/1992), *Breast Cancer Res Treat*, 1997, 40, 1, 40-45.
4. Chouillet A.M., Bell C.M.J., Hiscox J.G., Management of breast cancer in southeast England, *BMJ*, 1994, 308, 168-171.
5. Diaconu C., Miron L., Carasievici E., *Cancerul mamar*, Ed. Cariatide, Iaşi, 1995.
6. Ernster V.L., Barclay J., Kerlikowske K., Grady D., Henderson I.C., Incidence of treatment for ductal carcinoma in situ of the breast, *JAMA*, 1996, 275, 913-918.
7. Espie M., Gorins A., *Le sein*, Ed. ESKA, Paris, 1995, 229-632.
8. Feuilhade F., Calitchi E., Le Bourgeois J.P., *Cancer du sein - facteurs prognostiques et strategie therapeutique*, Ed. Sauramps Medical, Montpellier, 1992.
9. Frouge C., *Strategie diagnostique en senologie*, Ed. Masson, Paris, 1995.
10. Greenfield L., Mulholland M., Oldham K.T., Zelenock G.B., Lillemoe K.D., *Breast cancer in surgery. Scientific principles and practice*, Ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 1379-1415.
11. Guenot C., Evaluation des programmes communautaires de depistage, *Sante Publique*, 1990, 6, 62-83.
12. Hoe A.L., Mullee M.A., Royle G.T., Guyer P.B., Taylor I., Breast size and prognosis in early breast cancer, *Ann Royal Coll Surg Engl*, 1993, 75, 1, 18-23.
13. McCann J., Wait S., Seradour B., Day N., A comparaison of the performance and impact of breast cancer screening programmes in East Anglia, U.K. and Bouches du Rhone, France, *Eur J Cancer*, 1997, 33, 3, 429-435.
14. Rouesse J., Berlie J.,Hacene K., Brunet M., Spyratos F., Facteurs idemiologiques et prognostiques du cancer du sein, *Revue du Practicien*, 1990, 40, 10, 885-889.
15. Rouesse J., Martin P.M., Contesso G., *Le practicien face au cancer du sein: De la Prevention au Traitement*, Ed. Arnette SA, Paris, 1997.
16. *** *Anuar de Statistică Sanitară pe 1997*, Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii, 1998.

NOUTATE

BENEFICIUL ASOCIERII PENTOXIFILINEI CU INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE AI ANGIOTENSINEI ŞI CARVEDILOL ÎN TRATAMENTUL CARDIOMIOPATIEI DILATATIVE IDIOPATICE

Pentoxifilina, derivat de xantină, poate inhiba producţia factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α) la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Mecanismul nu este clar dovedit, dar sunt evidenţe că pentoxifilina reduce nivelele plasmatice ale TNF-α, citokină cu proprietăţi inotrop negative, şi ale Fas/APO-1 (receptor de suprafaţă celulară, trigger în mecanismul apoptozei miocardice). Pentoxifilina, ca şi metoprololul, poate inhiba apoptoza în diverse celule umane in vitro şi in vivo. Asocierea ei la tratamentul cardiomiopatiei dilatative a determinat în studiul citat îmbunătăţirea statusului funcţional cardiac în 66,6% din cazuri, faţă de 10% în grupul de control. S-a mai observat o tendinţă la reducerea diametrului diastolic al ventriculului stâng (VS) cu o scădere semnificativă a diametrului sistolic al VS şi a nivelului plasmatic al Fas/APO-1, după şase luni de tratament. Faţă de studiile cu Etanercept (antagonist al TNF-α), pentoxifilina oferă avantajul preţului de cost scăzut şi al administrării facile, la un nivel de eficienţă echivalent. (Skudicky D., Bergemann A. et al, Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol, *Circulation*, 2001, 103, 1083-1088)

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

ROLUL LAPAROSCOPIEI DIAGNOSTICE ÎN NEOPLAZIILE DIGESTIVE

N. Dănilă, E. Târcoveanu, C. Pleşa, C. Bradea, D. Vintilă, D. Andronic, Simona Bigiu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

STAGING LAPAROSCOPY IN DIGESTIVE MALIGNANCIES (Abstract): The use of minimally invasive surgery for abdominal pathology, including malignancy, has increased significantly within the past decade. Despite the advantages of medical diagnostic imaging, the use of laparoscopy for diagnosis and staging of the abdominal malignancies has become an important tool in the overall care of these patients. The major advantage of diagnostic laparoscopy for patients with digestive malignancies is the prevention of unnecessary explorative laparotomies. 31 cases of diagnostic laparoscopy for various digestive malignancies are presented exposing the benefits and limits of the method. Considering the growing of the experience in this technique we present some preliminary conclusions for different locations of the digestive malignancies **Key words:** STAGING LAPAROSCOPY, DIGESTIVE MALIGNANCY.

INTRODUCERE

Cu toate progresele recente ale explorărilor paraclinice şi a tehnicilor imagistice, diagnosticul de operabilitate al neoplaziilor digestive avansate rămâne o problemă, urmând a fi elucidat cu ocazia laparotomiei exploratorii.

Dintre cazurile apreciate preoperator la limita curabilităţii, puţine vor beneficia de un gest operator cu vize curativă, laparotomia exploratorie cu constatarea inoperabilităţii fiind la marea majoritate din cazuri singura posibilitate chirurgicală. Deşi constituie un gest chirurgical minim, laparotomia exploratorie este adesea dificil tolerată de bolnavii cu neoplazii avansate, aceasta fiind uneori cauză de deces.

Dezvoltarea chirurgiei laparoscopice a dus la reluarea unei mai vechi idei şi anume a laparoscopiei ca metodă de diagnostic, dar cu atuurile aduse de tehnică (4, 5).

Încă de la primele utilizări a laparoscopiei video asistate, pentru stadializarea neoplaziilor digestive, metoda şi-a dovedit utilitatea datorită următoarelor avantaje:

- este o tehnică chirurgicală simplă şi sigură, permiţând concomitent efectuarea unor mici gesturi chirurgicale (biopsii, ablaţii ganglionare)
- are o valoare diagnostică absolută în chirurgia oncologică;
- reduce indicaţia laparotomiei exploratorii;
- influenţează decizia terapeutică;
- reduce costurile (1, 2, 6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Chirurgia laparoscopică a debutat în clinica noastră în 1993 prin realizarea primelor colecistectomii laparoscopice. Paleta intervenţiilor celioscopice s-a diversificat rapid, astfel realizându-se şi primele laparoscopii diagnostice. Chiar dacă metoda nu a fost primită cu mare entuziasm de la început, treptat pe măsura acumulării experienţei ea a devenit o tehnică operatorie larg folosită în evaluarea operabilităţii cancerelor digestive

În perioada cuprinsă între 1993 şi 1999, în Clinica I Chirurgie s-au practicat un număr de 88 de laparoscopii diagnostice dintre care 31 pentru neoplazii digestive.

Explorarea laparoscopică s-a practicat pentru următoarele tipuri de leziuni maligne : cancer gastric 10 cazuri (32,25 %), limfoame abdominale 6 cazuri (19,35 %), tumori hepatice 4 cazuri (12,90 %), tumori pancreatice 3 cazuri (9,67 %), cancere rectale 3 cazuri (9,67 %), un cancer colic şi un cancer ovarian, un schwanom gastric, o tumoră perforată cu peritonită difuză şi un sindrom ascitic de etiologie neprecizată reprezentând 3,22 % fiecare. Toate aceste date sunt prezentate în tabelul I.

TABELUL I

Tipul cancerelor explorate laparoscopic

Cancer gastric	10 cazuri
Limfoame abdominale	6 cazuri
Tumori hepatice	4 cazuri
Tumori pancreatice	3 cazuri
Cancere rectale	3 cazuri
Cancer colic	1 caz
Cancer ovarian	1 caz
Schwanom gastric	1 caz
Tumoră perforată	1 caz
Ascită de etiologie neprecizată	1 caz

TABELUL II

Indicaţia operatorie

ELECTIVĂ :	
• Stadializarea cancerelor digestive.	14 cazuri
• Tumori hepatice	4 cazuri
• Limfoame abdominale	6 cazuri
• Tumoră abdominală	1 caz
• Ascită de etiologie neprecizată	1 caz
URGENŢĂ :	
• Peritonită prin perforaţie de tumoră gastrică	1 caz

Indicaţia operatorie este prezentată în tabelul II ; aceasta a fost :

- electivă pentru stadializarea cancerelor digestive în 14 cazuri, a tumorilor hepatice în 4 cazuri, a limfoamelor abdominale în 6 cazuri, a unei tumori abdominale de origine neprecizată şi a unei ascite cu etiologie neprecizată.
- în urgenţă, într-un caz de peritonită printr-o perforaţie de tumoră gastrică.

Pe statistica clinicii noastre laparoscopia diagnostică a fost contraindicată în următoarele situaţii :

- tulburări de coagulare ;
- insuficienţă cardiacă ;
- insuficienţă respiratorie cronică ;
- obezitate morbidă.

Tehnica chirurgicală nu are nimic particular respectându-se timpii clasici de creare a pneumoperitoneului. Explorarea vizuală a fost în unele cazuri asociată cu aspirarea ascitei precum şi cu prelevarea de fragmente de ţesuturi pentru biopsie sau de ablaţii a unor ganglioni mezenterici pentru stadializarea limfoamelor digestive. În cazul de peritonită generalizată prin perforaţia unei tumori gastrice s-a practicat imediat conversia, cazul fiind rezolvat clasic.

Cu toate avantajele laparoscopiei diagnostice trebuie să menţionăm că metoda prezintă şi o mare deficienţă, care explică unele eşecuri : lipsa posibilităţii de a aprecia palpator fixitatea tumorilor, în special pentru localizările retroperitoneale.

REZULTATE

Utilizând laparoscopia diagnostică s-a reuşit stadializarea a 6 limfoame digestive, iar din 25 de tumori digestive laparoscopia a apreciat corect rezecabilitatea în 7 cazuri şi nerezectabilitatea în 18 cazuri. În două cazuri metoda a fost neconcludentă fiind necesară laparotomia clasică.

Nerezecabilitatea a fost apreciată în 8 cazuri de cancer gastric, 3 cazuri de cancer pancreatic, 3 tumori hepatice, 2 tumori rectale şi câte un caz de cancer colic şi o ascită paraneoplazică.

Rezecabilitatea a fost corect apreciată în 3 cazuri de cancer gastric, două cazuri de cancer colic şi câte un caz de cancer ovarian şi rectal.

TABELUL III

Rezultatele explorării laparoscopice

TUMORI NEREZECABILE	
• Gastrice	8 cazuri
• Pancreatice	3 cazuri
• Hepatice	3 cazuri
• Rectale	2 cazuri
• Ascita paraneoplazică	1 caz
• Colon	1 caz
TUMORI REZECABILE	
• Gastrice	3 cazuri
• Colice	2 cazuri
• Rectale	1 caz
• Ovariene	1 caz

TABELUL IV

Gest chirurgical asociat explorării

BIOPSII	18 cazuri
• Hepatice	6 cazuri
• Peritoneu	5 cazuri
• Mare epiploon	3 cazuri
• Ganglionare	4 cazuri
ADEZIOLIZĂ	1 caz

Asociat explorării s-au practicat 18 biopsii (6 hepatice, 5 peritoneale, 3 epiplooice, 4 ablaţii de ganglioni limfatici) şi o adezioliză. Toate aceste rezultate sunt prezentate în tabelele III şi IV.

DISCUŢII

Considerăm necesară indicarea de rutină a explorării laparoscopice ca prim timp al intervenţiilor chirurgicale pentru neoplaziile digestive, datorită avantajelor laparoscopiei diagnostice pentru bolnavi :

- previne actul chirurgical clasic ;
- previne întârzâierea diagnosticului ;
- scurtează perioada de spitalizare ;
- reduce costurile (1, 3).

Laparoscopia diagnostică nu poate şi nu trebuie să se substituie laparotomiei clasice.

CONCLUZII

Laparoscopia diagnostică este :

- 100 % precisă în aprecierea non-rezecabilităţii malignităţilor digestive ;
- uneori ea supraestimează operabilitatea ;
- nu poate aprecia curabilitatea tumorilor esofagului abdominal şi a tumorilor retroperitoneale.

BIBLIOGRAFIE

1. Boyd W.P., Nord H.J., Diagnostic laparoscopy, *Endoscopy*, 2000, 32(2), 153-155.
2. Cuschieri A., Nathanson L.K., Buess G., Basic surgical procedures, in *Operative manual of endoscopic surgery*, Cuschieri A., Buess G., Perissat J. eds., Ed. Springer-Verlag, Berlin New York London, 1992, 83-105.
3. Cuschieri A., Diagnostic laparoscopy and laparoscopic adhesiolysis, in *Operative manual of endoscopic surgery*, Cuschieri A., Buess G., Perissat J. eds., Ed. Springer-Verlag, Berlin New York London, 1992, 180-194.
4. Fenssner H., Kraemer S.J., Siewert J.R., Staging laparoscopy, *Chirurg*, 1997, 68(3), 201-209.
5. Mouret P., La coelioscopie exploratrice, in *Chirurgie digestive par voie coelioscopique*, Testas P., Delaitre B. eds., Ed. Maloine, Paris, 1991, 47-52.
6. Velasco J.M., Rossi H., Hieken T.J., Laparoscopic ultrasound enhances diagnostic laparoscopy in staging of intrabdominal neoplasms, *Am Surg*, 2000, 66(4), 407-411.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL LAPAROSCOPIC AL VARICOCELULUI PRIMITIV

E. Târcoveanu, C. Bradea, Şt. Georgescu, C. Lupaşcu, M. Bârza
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgie

LAPAROSCOPIC TREATMENT OF PRIMITIVE VARICOCELE (Abstract): After a short exposure of the clinical and anatomical aspects of the varicocele, as an argument for a wider surgical indication, the authors present the technique of laparoscopic varicocelectomy. The authors present their first 8 cases, with transperitoneal laparoscopic approach, with good results and a shorter hospitalization period. The authors recommended this technique in the treatment of primitive varicocele for prevention the infertility at young men. **Key words**: VARICOCELE, LAPAROSCOPY

INTRODUCERE

Varicocelul reprezintă dilatarea anormală, varicoasă, a venelor spermatice la nivelul cordonului spermatic. Varicocelul primitiv apare între 15 şi 35 de ani, mai ales pe partea stângă, consecinţă a unui deficit hidrodinamic pe calea de întoarcere sanguină, determinat de condiţiile anatomice cunoscute (4). Tratamentul corect şi la timp previne apariţia infertilităţii şi atrofiei testiculare (3). Studii folosind tehnica Doppler şi flebografia spermatică au demonstrat că varicocelul subclinic este mai frecvent (80% din bărbaţii cu infertilitate); în 60% din cazuri este bilateral. Absenţa simptomatologiei varicocelului dovedeşte că acesta nu trebuie ignorat în evaluarea infertilităţii masculine, pentru că dimensiunea varicocelului nu se corelează direct cu disfuncţia testiculară şi epididimară. Creşterea presiunii hidrostatice la nivelul cordonului spermatic şi testiculului şi, ca urmare, creşterea temperaturii locale cu 0,5-0,9°C determină reducerea fertilităţii (1).

Tehnica operatorie convenţională presupune interceptarea retroperitoneală înaltă a venelor testiculare. Faţă de tehnica clasică, intervenţia pe cale laparoscopică oferă o imagine mai bună a venei spermatice în poziţie înaltă şi evită apariţia leziunilor atrofice ale testiculului sau a hidrocelului deoarece protejează artera testiculară şi limfaticele (2).

Abordul laparoscopic al varicocelului a fost încercat de Sanchez de Bedajoz, în 1988; în ţara noastră, abordul transperitoneal a fost folosit pentru prima dată de O. Bălă la Cluj, iar abordul properitoneal de C. Copăescu la Bucureşti.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica I Chirurgie Iaşi, în perioada 1999-2000 au fost operaţi 14 pacienţi cu varicocel stâng primitiv: 8 prin abord laparoscopic (lot A) şi 6 prin abord clasic (lot B). În 1999, au fost operaţi un pacient prin abord laparoscopic şi 3 prin abord clasic, iar în 2000, au fost operaţi 7 pacienţi prin abord laparoscopic şi 3 prin abord clasic (procedeul Ivanissievich).

În ambele loturi pacienţii au fost tineri, cu vârste cuprinse între 15 şi 37 de ani (cu mediana vârstei de 27 ani).

Majoritatea pacienţilor erau fumători; un singur pacient, căsătorit, a pus infertilitatea pe seama varicocelului.

Debutul bolii s-a înscris între 8 luni şi 6 ani, cu o mediană de 2 ani.

Toţi pacienţii prezentau modificări ale scrotului şi ale pachetelor venoase spermatice, însoţite de jenă dureroasă în ortostatism şi la mers, în 10 din cele 14 cazuri. Evolutiv, 4 bolnavi erau stadiul II, 9 în stadiile III şi 1 în stadiul IV.

Ca boli asociate, în lotul laparoscopic un pacient prezenta ciroza hepatică (confirmată laparoscopic, la care s-a practicat şi biopsie), altul apendicită subacută (la care s-a practicat apendiectomie laparoscopică concomitentă) şi altul ulcer duodenal.

Nu au existat diferenţe semnificative între cele două loturi de bolnavi în privinţa datelor clinice.

Toţi pacienţii din lotul A au fost operaţi cu anestezie generală, iar cei din lotul B cu rahianestezie.

La lotul A s-a utilizat abordul transperitoneal înalt, cu cliparea şi secţiunea unei singure vene spermatice dilatate în 7 cazuri şi a unei vene duble într-un caz. În lotul B s-a practicat procedeul Ivanissievich.

Durata medie a intervenţiei, inclusiv realizarea pneumoperitoneului, a fost de 20 de minute şi de 16 minute în lotul B. Nu s-au înregistrat incidente sau accidente intraoperatorii, nici complicaţii în niciunul din loturi.

Spitalizarea postoperatorie a fost între 1 şi 3 zile, cu o medie de 1,5 zile, cea mai lungă (3 zile) fiind la pacientul cu apendicectomie din lotul A şi de 5,2 zile la lotul B. Confortul chirurgical şi confortul pacientului au fost mult mai bune în lotul laparoscopic.

Reintegrarea socio-profesională a fost rapidă, în medie 7 zile în lotul laparoscopic şi dublă în lotul operat clasic. La controlul efectuat după 2 luni s-a remarcat, în toate cazurile, regresia varicocelului şi absenţa acuzelor subiective.

DISCUŢII

Indicaţiile tratamentului chirurgical laparoscopic sunt varicocelul vizibil sau vizibil şi palpabil, la pacienţi cu infertilitate sau oligospermie sau cu motilitate redusă a spermatozoizilor şi varicocelul voluminos, cu fertilitate normală, dar simptome supărătoare, în condiţiile în care explorarea Doppler evidenţiază refluxul reno-spermatic

Pacientul ideal pentru abordul laparoscopic este pacientul tânăr, normoponderal şi fără alte afecţiuni coexistente care să contraindice operaţia sau anestezia generală. Contraindicaţiile sunt legate de prezenţa unor intervenţii chirurgicale anterioare în cadranele abdominale inferioare sau a defectelor de coagulare. Procedeul este ideal pentru corecţia simultană a varicocelului bilateral.

Căile de abord sunt properitoneală şi transperitoneală.

În abordul properitoneal, disecţia spaţiului Retzius şi Bogros se efectuează similar celei folosite pentru hernioplastiile laparoscopice preperitoneale. După izolarea pachetului spermatic, se procedează la cliparea şi secţionarea venelor spermatice. Prezintă dezavantajul că, la acest nivel, cele două vene spermatice sunt greu de identificat.

În abordul transperitoneal vasele spermatice pot fi disecate la nivelul orificiului inghinal profund sau în poziţie înaltă retrocolică, unde vena spermatică devine unică, în treimea superioară a traiectului retroperitoneal. Acest abord înalt presupune o decolare coloparietală stângă pe o mică porţiune. Noi preferăm această ultimă variantă.

Poziţia pacientului pe masa de operaţie este în decubit dorsal. Operatorul este aşezat la dreapta bolnavului, iar ajutorul la stânga.

Unii autori (Livingstone, cit. 5) recomandă utilizarea a două trocare: un trocar de 10 mm ombilical pentru laparoscop; un trocar de 10 mm pe marginea laterală a muşchiului drept abdominal de aceeaşi parte cu leziunea, la 1-2 cm sub ombilic. Alţi autori (O. Bălă, cit.5) recomandă utilizarea şi a unui al treilea trocar de 5 mm plasat în fosa iliacă stângă de aceeaşi parte cu leziunea, pe linia care uneşte spina iliacă anterosuperioară şi ombilicul; în acest caz, trocarul subombilical se introduce de partea opusă leziunii (5).

Pentru abordul leziunilor bilaterale se folosesc trei trocare de 10 mm: trocarul ombilical pentru dispozitivul optic; un trocar la 2 cm lateral dreapta de mijlocul liniei care uneşte spina iliacă anterosuperioară cu un punct plasat la 2 cm subombilical pe linia mediană; un al treilea trocar introdus de partea stângă, simetric cu precedentul. Dacă se utilizează varianta cu două trocare, chirurgul stă de aceeaşi parte cu leziunea; pentru varianta cu trei trocare, operatorul este aşezat la stânga pacientului, având asistentul în faţa sa.

După explorarea cavităţii cu videolaparoscopul, se introduc şi celelalte trocare sub control vizual, apoi se înclină masa de operaţie în Trendelenburg la 20-30° pentru a deplasa masa intestinală spre pelvis facilitând astfel evidenţierea inelului inghinal profund; la nevoie, se poate utiliza şi o înclinare laterală a mesei spre partea opusă leziunii.

După insuflarea cavităţii peritoneale cu CO_2, cu ajutorul acului Veress, noi montăm un trocar subombilical (11mm) pentru videotelescop şi 2 trocare de lucru bilateral (5 mm), în fosa iliacă dreaptă şi suprapubian. Pacientul este apoi plasat în poziţie Trendelenburg la 30° şi rotat spre partea opusă intervenţiei.

Practicăm decolarea coloparietală stângă la 8-10 cm de orificiul inghinal profund. Cu pensa de prehensiune se prinde peritoneul lateral de vasele spermatice. Se incizează peritoneul pe o distanţă de circa 5 cm, paralel cu vasele spermatice, utilizând croşetul sau foarfecele, apoi se practică o incizie perpendiculară pe prima, orientată spre vasele spermatice.

În continuare, cu o pensă disectoare se izolează vena de artera spermatică, manevră care uneori poate fi mai dificilă necesitând pentru mai multă precizie utilizarea tehnicii eco-Doppler pe cale laparoscopică. Se aplică pe aceasta 1-2 clipsuri.

Se evidenţiază pachetul vascular spermatic şi se identifică artera şi vena spermatică unică sau, mai rar, dublă. În caz de dubiu se recurge la instilarea a câţiva mililitri de papaverină, care reduce spasmul şi face posibilă vizualizarea pulsaţiilor arteriale. O dată izolate, venele vor fi clipate proximal şi distal cu câte 2 clipuri sau electrocoagulate cu pensa bipolară şi apoi secţionate. Un fragment de venă poate fi prelevat pentru examen histopatologic pentru confirmarea structurii venoase. Se controlează hemostaza După inspecţia definitivă a formaţiunilor rămase se poate închide breşa peritoneală.

Rezultatele iniţiale au dovedit o eficienţă terapeutică cel puţin egală cu tehnica deschisă şi o spitalizare mai scurtă. De obicei pacienţii sunt tineri, slabi, şi abordul laparoscopic este facil.

În concluzie, simplitatea intervenţiei şi benignitatea evoluţiei postoperatorii justifică opţiunea pentru cura laparoscopică a varicocelului.

BIBLIOGRAFIE

1. Copăescu C., Liţescu M., Ghiga D., Cura laparoscopică a varicocelului - notă de tehnică, *Chirurgia*, 1996, 45 (3), 125-127.
2. Graber J.N., Schultz L.S., Pietrafitta J.J., Hickok D.F., *Laparoscopic Abdominal Surgery*, Ed. Mc Graw - Hill Inc., New York, 1993, 279 - 295.
3. Moldovan I., *Varicocelul*, Ed. Militară, Bucureşti, 1977, 197 - 268
4. Proca E., *Tratat de patologie chirurgicală*, Vol. VIII, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984, 360-361.
5. Târcoveanu E., *Elemente de chirurgie laparoscopică*, Vol. 2, Ed. Polirom, Iaşi, 1998, 238-239.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

EVOLUŢIA TUMORILOR VEZICALE SUPERFICIALE DUPĂ TERAPIA PRIN INSTILAŢIE CU BCG ÎN CLINICA UROLOGICĂ IAŞI ÎN PERIOADA 1998 - 2000

D. Caba*, C. Novac*, Irina Negru*, N. Suditu*, C. Costache*,
V. Radu*, Georgeta Munteanu, Silvia Roznovanu****
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
*Clinica Urologică Iaşi
Spitalul Clinic nr.2 Iaşi
**Laboratorul de Anatomie Patologică

THE EXPERIENCE OF THE DEPARTMENT OF UROLOGY IAŞI REGARDING BCG INSTILLATION THERAPY DURING 1.01.1998-1.06.2000 IN SUPERFICIAL BLADDER TUMORS (Abstract): The aim of the study was a comparative analysis of the course of superficial bladder tumors following TUR-BT with and without BCG. 318 patients underwent endoscopic resection, and 101 had BCG therapy. The age distribution analysis reveals a higher incidence for the 50-80 age group (248). Instillations were performed with liofilisated BCG vaccine (Cantacuzino), in doses ranging between 75 and 150 mg. There were 51 patients in the first series of treatment (6 weeks), 21 had 2 series, 21 - 3 series, and 8 patients had 4 series of treatment. 33 patients required lowered dose. There were 26 recurrences in the BCG therapy group. Side effects: haematuria (95%), fever < 38.5 (91%), TBC cystitis (confirmed by biopsy) - 3 cases, 1 of whom needing enterocystoplasty. Early BCG therapy has superior outcome as compared to the untreated group and minor side effects.

Key words: SUPERFICIAL BLADDER TUMOR, INSTILLATIONS, BCG.

INTRODUCERE

În imunoterapia instilaţională BCG asupra recurenţelor carcinomului vezical superficial, deşi este considerată o reuşită, modul de acţiune nu a fost complet elucidat. Modularea imună prin BCG realizează: activarea citotoxicităţii macrofagelor, stimularea chemotactismului limfocitar, activarea limfocitelor T, acţiune directă stimulantă asupra limfocitelor B şi producerea citokinelor - efect principal (3). În afara răspunsului imun al BCG care, clasic, explică mecanismul de acţiune, ar mai fi *diminuarea motilităţii celulelor neoplazice* deci a capacităţii invazive a tumorii prin acţiune directă. Schematic, desfăşurarea răspunsului imun al interacţiunilor imune după instilaţiile cu BCG este următoarea (1, 5, 6):

1. BCG se leagă de uroteliul şi este endocitozat; aceasta rezultă în efecte antiproliferative directe, eliberarea de chemokine/citokine şi suprareglarea moleculelor de adeziune;
2. mediatorii inflamatori produşi atrag şi activează neutrofilele şi apoi macrofagele şi celulele T care produc mai multe citokine;
3. citokinele induc de asemenea molecula de adeziune celulară 1, MHC I şi II, CD40, moleculele sintezei de acid gras şi în acelaşi timp distrug celulele tumorale;
4. neutrofilele, macrofagele şi limfocitele T activate elimină celulele tumorale şi asigură memoria imunologică.

Analizele in vitro completează în final analiza răspunsului imun local şi mecanismele efectoare posibile (4, 7, 8, 9):

1. *Activitatea citotoxică directă a BCG nu a arătat o citotoxicitate semnificativă, deci orice efect direct citotoxic BCG nu are importanţă fundamentală ;.*
2. *Citotoxicitatea celulelor mononucleare nestimulate ; s-a demonstrat că sistemul imun este imunocompetent chiar fără o stimulare adecvată.*
3. *Citotoxicitatea celulelor ucigaşe limfokin-activate (LAK). Celulele LAK au o citotoxicitate maximă la 2-3 zile de stimulare cu IL-2 şi sunt compuse din populaţii celulare CD4+ şi CD8+ şi au un pronunţat efect citotoxic asupra celulelor carcinomatoase vezicale. De aceea acest mecanism pate fi privit ca un posibil mod de acţiune a imunoterapiei vezicale cu BCG.*
4. *Citotoxicitatea celulelor BCG-activate (BAK) atinge vârful maxim de activitate a 7-a zi şi sunt compuse din celulele efectoare CD8+ şi CD56+. Sunt generate prin coincubarea celulelor mononucleare cu BCG viu. Sunt unice în ceea ce priveşte originea lor şi capacitatea de a face distincţie între celulele tumorale şi cele normale.*

Imunostimulentul BCG liofilizat utilizat în Clinica Urologică foloseşte tulpina românească BCG (derivată din tulpina Pasteur în urmă cu cca 100 ani) realizată la Institutul Cantacuzino. Acesta se prezintă în concentraţii de 75 mg/ml în soluţie de glutamat de Na, liofilizat în volum de 1 ml/fiolă şi condiţionată sub vid (2).

După suspensionarea imunostimulentului se administrează în instilaţiile vezicale : conţinutul a două fiole (150 mg) se amestecă cu 50 ml ser fiziologic steril. Întreaga cantitate se introduce în vezică printr-o sondă urinară, menţinându-se timp de 2 ore. Schemă de administrare : se începe la 2-4 săptămâni de la TUR-BT ; se administrează timp de 6 săptămâni, pauză 6 săptămâni, apoi 3 instilaţii săptămânale în lunile 6, 12, 18, 24, 30, 36. Contraindicaţii : imunodeprimaţi, pacienţi cu TBC activ, antecedente TBC, pacienţi febrili, pacienţi cu cateterism traumatizant în săptămâna precedentă.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1.01.1998 - 1.06.2000 au fost diagnosticaţi şi rezecaţi endoscopic 318 pacienţi iar 101 (31,76%) au beneficiat de instilaţii cu BCG.

- **Repartiţia pe sexe** a fost : 70 (22,01%) femei, 248 (77,98%) bărbaţi
- **Analiza pe grupe de vârstă** a relevat : 134 cazuri (0,94%) între 20-30 ani, 49 cazuri (15,40%) între 30-50 ani, 266 cazuri (83,64%) peste 50 ani.

Protocolul de diagnostic l-a respectat pe cel indicat de Societatea Română de Urologie pentru tumorile vezicale superficiale :

- Anamneză + examen clinic ;
- Protocolul investigaţional al bolnavului chirurgical urologic ;
- Echografia aparatului urinar ;
- RRVS + UIV ;
- Radiografie toraco-pleuro-pulmonară ;
- Uretrocistoscopie sub rahianestezie + palpare bimanuală.

Protocolul de tratament :

- Rezecţia transuretrală a tumorii, radicalitatea intervenţiei fiind probată prin biopsii din marginile zonei de rezecţie, din patul tumoral, biopsii postTUR-BT pentru confirmare anatomo-patologică şi stadiere ;
- Tratamentul instilaţional vezical.

Examenul histopatologic pe lotul de 318 pacienţi a relevat (fig. 1) :

- 2 cazuri (0,62%) pTa ;
- 5 cazuri (1,57%) TIS ;
- 35 cazuri (11%) pT1G1 ;
- 199 cazuri (62,57%) pT1G2 ;
- 77 cazuri (24,21%) pT1G3.

Instilaţiile s-au efectuat cu vaccin BCG liofilizat (Cantacuzino) cu doze între 75 şi 150 mg/instilaţie. Au necesitat diminuarea dozei datorită efectelor secundare 33 pacienţi (32,67%), din care 10 (9,90%) au întrerupt ulterior tratamentul.

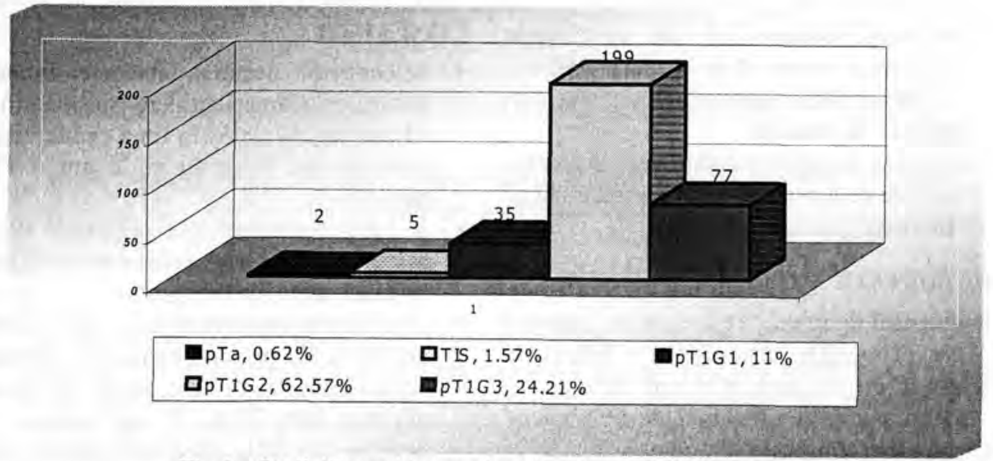


Fig.1 : Stadializarea histopatologică pe lotul de 318 pacienţi

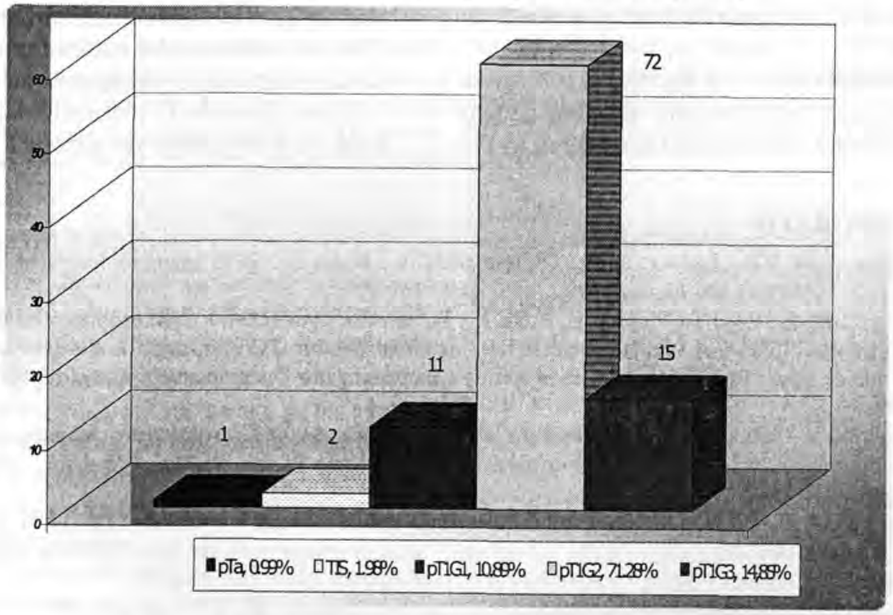


Fig.2 – Stadializarea histopatologică pe lotul de 101 pacienţi

101 pacienţi au beneficiat de instilaţii. De prima serie de tratament (6 săptămâni) au beneficiat 51 pacienţi (50,49%), de 2 serii 21 (20,79%), de 3 serii 21 (20,79%) iar de 4 serii 8 pacienţi (7,92%). Cei 101 pacienţi au avut următoarea **stadializare histopatologică** (fig. 2) :

- pTa - 1 caz (0,99%) ;
- TIS - 2 cazuri (1,98%) ;
- pT1G1 - 11 cazuri (10,89%) ;
- pT1G2 - 72 cazuri (71,28%) ;
- pT1G3 - 15 cazuri (14,85%).

Efecte secundare - minore :

- Hematurie tranzitorie - 96 pacienţi (95,4%)
- Febră sub 38,5°C - 92 cazuri (91,08%) ;
- Usturimi micţionale - 86 cazuri (85,14%).

Complicatii postinstilaţionale :

- 3 cazuri (2,97%) de cistită TBC, confirmate bioptic şi tratate cu tuberculostatice în triplă asociere 3-6 luni cu evoluţie ulterioară favorabilă în 2 cazuri (1,98%), 1 caz (0,99%) necesitând **enterocistoplastie de mărire.**

- Nu s-au înregistrat complicaţii sistemice majore de genul reacţiilor alergice sau de BCG-ită generalizată.

REZULTATE

Protocolul de urmărire a cuprins : examen clinic, echografie, cistoscopie ± biopsie la 3 luni în primul an şi la 6 luni ulterior.

S-au semnalat un număr de 66 pacienţi cu **recidive tumorale** din care :

- 40 (60,60%) postTUR-BT, fără instilaţii ;
- 26 (39,39%) postTUR-BT şi instilaţii cu BCG.

Postoperator - 24 pacienţi (23,76%) au reluat instilaţiile conform schemei ceilalţi pacienţi fără recidive fiind consideraţi în T0.

CONCLUZII

- Se confirmă creşterea incidenţei tumorilor vezicale la vârste tinere (sub 40 ani) - 13 pacienţi (4,08%) în timp ce incidenţa maximă este între 50 şi 70 ani - 175 pacienţi (55,03%).
- În ciuda toxicităţii sale potenţiale BCG asigură cel mai bun raport risc-beneficiu în cazul tumorilor vezicale ;
- Tratamentul complementar cu BCG a fost aplicat la 101 pacienţi cu tumori vezicale superficiale în diverse stadii, cu doze cuprinse între 75 si 150 mg/instilaţie ;
- Terapia cu BCG începută precoce are rezultate superioare comparativ cu lotul netratat şi efecte secundare minore ;
- Eficienţa tratamentului este bună cu reducerea fenomenelor secundare chiar prin folosirea dozei de 75 mg/instilaţie, începând cu a doua serie de tratament.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexandroff A.B., Jackson A.M., O'Donnell M.A., James K., BCG Immunotherapy of bladder cancer: 20 years on, *Lancet*, 1999, 353, 1689-1694.
2. Angelescu E., Roşu T., Sinescu I., Proca E., Rezultatele tratamentului imunosupresor cu BCG în tratamentul tumorilor vezicale superficiale, *Rev Rom Urolog*, 1999, 6, supl. 2, 29-34.
3. Bohle A. et al., BCG's Mechanism of Action - Increasing our Understanding, *Eur Urol*, 2000, 37, 1-8.
4. Dal Bo V., Belmonte P., Veronesi A. et al., Intravesical BCG instillations in patients with carcinoma in situ and pT1G3 transitional cell carcinoma of the bladder, *Eur Urol*, 1990, 18 (suppl. 1), 43-45.
5. De Boer E.C., de Jong W.H., Aarden L.A., Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6 and tumor necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer, *Cancer Immunol Immunother*, 1992, 34, 306-312.
6. Geavlete P., *Compendiu de patologie urologică*, Ed. Copertex SRL, Bucureşti, 1997.
7. Lamm D.L., Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer, *J Urol*, 1985, 134, 40-47.
8. Lamm D.L., Complications of BCG immunotherapy, *Urol Clin N Am*, 1992, 19, 565-572.
9. Lamm D.L., van der Maijden A.P.M., Morales A. et al., Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer, *J Urol*, 1992, 147, 596-600.
10. Steg A., Leleu C., Debre B. et al., Systemic Bacillus Calmette-Guerin infection. „BCG-itis" in patients treated by intravesical BCG therapy for bladder cancer, *Eur Urol*, 1989, 16, 161-164.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

MIJLOACE MODERNE DE EVALUARE A SĂNĂTĂŢII ORALE

Maria Ursache, Irina Grădinaru, Silvia Mârţu, Monica Mihaela Scutariu, C. Untu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Departamentul de Reabilitare Orală Complexă

MODERN MEANS OF ORAL HEALTH EVALUATION (Abstract): Our study aimed to determine the effectiveness of oral hygiene instruction in improving oral health in 100 students, non-patients following oral hygiene instruction, with and without using an intra-oral camera. The two groups of 50 subjects were similar in age and sex distributions, frequency of caries, plaque accumulation and gingival bleeding. Prospective improvements in oral hygiene and compliance were measured by means of plaque levels and gingival bleeding at baseline and 4 weeks later. Both groups showed a reduction in plaque accumulation. Only the test group benefited from the use of the intra-oral camera. The majority of subjects thought that the extra information provided by the intra-oral camera was helpful and desirable. The result demonstrates that the intra-oral camera can augment oral hygiene instruction and help create improvements in patient compliance. **Key words:** INTRA-ORAL CAMERA, ORAL HYGIENE INSTRUCTION, DENTAL HEALTH COMMUNICATION

INTRODUCERE

Conform rapoartelor Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, sănătatea orală a civilizaţiei contemporane este afectată cel mai frecvent prin carie şi parodontopatie.

Factorii cauzali ai cariei şi parodontopatiei marginale au fost investigaţi în mare măsură, considerându-se că, în general, placa bacteriană este cea care intervine în geneza acestor maladii.

Numeroasele studii epidemiologice efectuate în ultima decadă în ţările industrializate au demonstrat că o reducere semnificativă a cariilor poate fi obţinută prin intermediul instruirii profilactice, programe de igienă orală şi publicitate generală. Această constatare este valabilă în special în cazul persoanelor mai tinere (2,5).

Succesul tratamentului stomatologic, ce include : tratamentul parodontal, ortodontic, conservator şi de chirurgie orală, depinde de un număr de variabile (6).

Factorii socio-psihologici cum sunt : câştigarea încrederii pacientului, comunicarea în cadrul practicii stomatologice şi transmiterea informaţiei sunt elementele esenţiale ale succesului (3).

Lipsa încrederii pacientului în medicul stomatolog poate fi datorată unui dialog insuficient precum şi unui schimb deficitar de informaţii.

În „Modelul credinţei în sănătate" al lui Hochbaum, Kegeles şi Rosenstock, citaţi de Willershausen, Schlösser, Ernst (7), autorii descriu mijloacele prin care fiecare pacient poate fi ajutat să conştientizeze nevoia tratamentului medical sau stomatologic. Aceştia subliniază importanţa crucială a convingerii pacientului asupra existenţei bolii pentru care este propus tratamentul, asupra gravităţii acesteia precum şi asupra pericolelor pe care le poate atrage. În lipsa unei asemenea motivaţii, bunăvoinţa insuficientă din partea pacientului poate cauza insatisfacţii de ambele părţi în ceea ce priveşte nivelul cooperării şi succesul tratamentului (4).

În general, succesul tratamentului stomatologic este posibil numai dacă comunicarea între medic şi pacient este mulţumitoare amândurora.

Succesul comunicării este asigurat numai dacă se stabileşte o legătură satisfăcătoare între sursa de comunicare (medic) şi receptorul vizat (pacient)(1).

În general, pentru a obţine efectul, trebuie să se producă un schimb de semnale între „transmiţător" şi „receptor". Comunicarea trebuie să se producă în ambele direcţii, aceasta creând o interacţiune între „transmiţător şi receptor" (fig. 1).

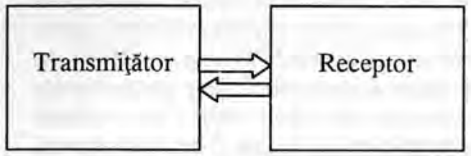


Fig. 1. Schimb bidirecţional de semnale produs între „transmiţător" şi „receptor"

Ca un procedeu al unor astfel de procese de comunicare şi interacţiune, înţelegerea aprofundată poate fi realizată cu dificultate sau chiar împiedicată de interferenţa mai multor factori care pot fi descrişi ca „zgomot". Prin aceasta, mesajul poate fi pierdut.

Pentru a spori comunicarea se pot utiliza ilustraţii, care pot fi de un foarte mare ajutor în eliminarea unui astfel de „zgomot", în special acolo unde comunicarea verbală este mai dificilă sau mai puţin prosperă.

Utilizând sistemul camerei intraorale, este posibil să indicăm locurile de retenţie a plăcii bacteriene, stadiul iniţial sau celelalte stadii ale inflamaţiei şi localizarea reconstrucţiilor propuse în interiorul cavităţii orale a pacientului.

Ultima posibilitate culminează în imagistica dentară ce permite o suprapunere a imaginii restaurărilor propuse peste cea furnizată de camera intraorală, pacientul putând vizualiza această suprapunere.

Prin folosirea camerei video, ce cuprinde o serie de imagini „live", se sporesc atenţia şi gradul de înţelegere a pacientului privind cauzele afecţiunii şi caracterul proceselor patologice.

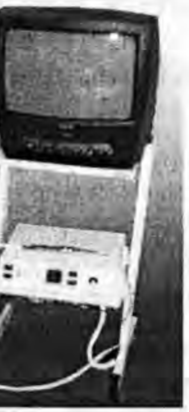


Fig. 2. Sistemul de cameră intraorală

Pot fi cercetate şi vizualizate de către pacienţi locurile de retenţie a plăcii şi tartrului, aceasta contribuind la o mai bună înţelegere a problemelor speciale asociate acestor locuri. Pacientului i se pot furniza chiar şi imagini printate ale suprafeţelor respective.

În general, sistemul de cameră intraorală este format dintr-un monitor color, un video procesor cu sursă de lumină integrată şi o piesă de mână cu cameră intraorală (fig.2).

Piesa de mână este conectată la procesor şi la sursa de lumină prin intermediul unui cablu din fibră optică, conducător de lumină (fig. 3).

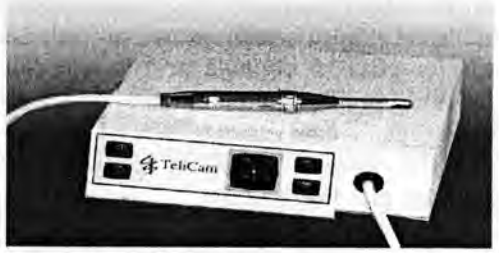


Fig. 3. Piesa de mână dotată cu cameră intraorală, video procesorul şi cablul din fibră optică

Imaginea, captată prin intermediul unei lentile din piesa de mână, este transmisă unui cip în procesorul video care produce un semnal electronic favorabil apariţiei pe monitor.

Pentru uzul său în stomatologie, camera intraorală trebuie să posede : o sensibilitate luminoasă de peste 10 lux, o imagine color directă, nu o imagine în oglindă, cu distorsiune minimă, o piesă de mână de dimensiuni reduse, proiectată ergonomic, capabilă de a fi rapid şi simplu de sterilizat.

Sistemul de cameră intraorală poate fi suplimentat cu imprimare video. Aceasta din urmă permite „îngheţarea" imaginii pe monitor şi imprimarea acesteia sau divizarea imaginii totale în fragmente şi imprimarea acestora.

Se recomandă ca sistemul ales să fie cât mai compact posibil şi instalat astfel încât să fie capabil de a fi deplasat şi utilizat în diverse situaţii.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul realizat în cadrul disciplinei de Semiologie Stomatologică-Policlinica Stomatologică Universitară nr. 1 a fost efectuat pe un lot de 100 de studenţi, non-pacienţi, lot care a fost divizat în două grupuri a câte 50 de subiecţi, asemănătoare din punct de vedere al repartiţiei pe vârstă şi sex, frecvenţa cariilor, acumulării de placă bacteriană şi sângerării gingivale.

Pacienţii au fost repartizaţi într-unul din cele două grupuri, prin distribuire alternativă.

În cadrul studiului ne-am propus să evaluăm starea de igienă oro-dentară a fiecărui subiect, cu rol major asupra sănătăţii orale.

Selectarea subiecţilor

Subiecţii incluşi în studiul întreprins aveau vârsta cuprinsă între 21-30 ani. Aceştia au avut minimum 20 de dinţi naturali şi cel puţin 10 suprafeţe dentare care prezentau acumulări de placă bacteriană sau tartru (fig. 4).

Criteriile de excludere utilizate au fost: afecţiunile sistemice, sarcina, medicaţia de lungă durată.

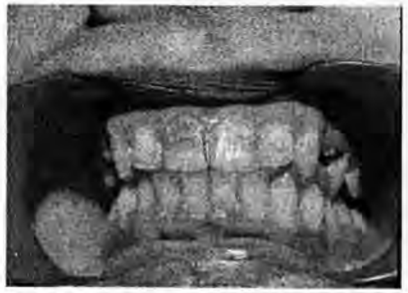


Fig.4. Suprafeţe dentare cu acumulări de placă bacteriană şi tartru

Pentru studiu au fost selectaţi subiecţii care au prezentat placă bacteriană şi care manifestau gingivite sau forme uşoare de parodontite marginale. Decelarea acestora a fost realizată folosind metodele clasice iar, din dorinţa unei evaluări cât mai fidele a acumulării de placă bacteriană interproximală, au fost utilizate substanţe revelatoare sub formă de tablete, de tipul Placolor (fig.5) .

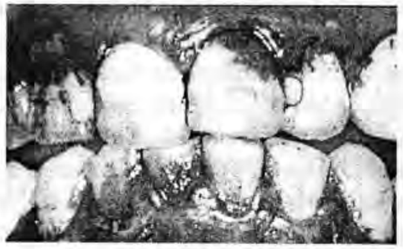


Fig.5. Evidenţierea acumulării de placă bacteriană pe suprafeţele dentare cu ajutorul tabletelor revelatoare de Placolor

Constatări intraorale

Examinările orale, instruirea cu privire la igiena orală şi sfatul nutritiv au fost prestate de acelaşi medic stomatolog. S-a ales această abordare pentru a evita introducerea de variabile care ar fi putut afecta decizia acordului pacientului.

Instruirea verbală cu privire la igiena orală a solicitat aproximativ 20-25 minute, iar utilizarea camerei intraorale la grupul supus testării, încă 10 minute.

Subiecţii au fost examinaţi şi sfătuiţi să se prezinte la 2 vizite, în interval de 22-30 de zile, între examinarea iniţială şi şedinţa finală de evaluare.

În timpul primei şedinţe, tuturor subiecţilor li s-au efectuat o examinare orală completă, acordându-se o atenţie specială criteriilor includerii sau excluderii din studiu.

Durata studiului a fost stabilită pe o perioadă de 4 săptămîni.

Starea dinţilor a fost precizată cu ajutorul indicelui DMFT (Decayed Missing Field), cea a igienei orale a fost stabilită după indicele API (Aproximal Plaque Index), iar gradul sângerării gingivale după indicele SBI (Sulcus Bleeding Index).

S-au constatat creşteri ale valorilor indicelui API în funcţie de valorile indicelui SBI în cazul tuturor dinţilor celor 100 de pacienţi incluşi în studiu, excepţie făcând molarii trei.

Ulterior şedinţei de examinare, fiecare subiect a fost angajat într-o discuţie amănunţită asupra cauzelor şi condiţiilor de sănătate orală, primind instrucţiuni legate de igiena orală, inclusiv elemente de motivaţie în legătură cu măsurile de igienă orală personală.

Instructajul privitor la igiena orală a fost condus, în funcţie de grupul în care a fost distribuit fiecare pacient, fie pe cale verbală (grupul B), fie cu ajutorul camerei intraorale (grupul A).

Instrucţiuni cu privire la igiena orală

Instrucţiunile cu privire la igiena orală au fost furnizate ambelor grupe de subiecţi cu aceeaşi subliniere şi consum de timp.

În cadrul acesteia, s-a explicat pacienţilor propria responsabilitate şi rolul esenţial al igienei orale personale.

Tuturor subiecţilor li s-a explicat rolul general al plăcii şi formării tartrului în geneza cariilor, inflamaţiei şi bolii parodontale, incluzând exemple specifice din propriile lor cazuri.

De asemenea, a fost explicată şi demonstrată tehnica Bass de periaj dentar. În completare, a fost explicată şi demonstrată o mare varietate de tehnici pentru igiena orală optimă personală, inclusiv alegerea periuţei şi pastei de dinţi, utilizarea firului dentar şi tehnici de curăţire a spaţiilor interdentare (scobitori dentare, perii dentare, dispozitive electrice de curăţire a dinţilor).

La grupul A, camera intraorală a fost utilizată pentru a furniza şi ilustra instrucţiunile de igienă orală. În centrul atenţiei s-au aflat cariile, suprafeţele dentare acoperite de placă sau intens colorate, tartrul, şi, prin intermediul imaginilor, au fost explicate pacienţilor necesitatea igienei orale şi nevoile tratamentului imediat.

REZULTATE

Deoarece din cei 100 de subiecţi incluşi iniţial în studiu, trei dintre ei nu s-au prezentat la şedinţele de control, în evaluările finale au fost luaţi în consideraţie numai 97 de subiecţi (45 de sex masculin şi 52 de sex feminin) (tabelul I , II).

CONCLUZII

- Instrucţiunile cu privire la igiena orală şi conştientizarea pacientului asupra sănătăţii orale trebuie să fie frecvent imprimate de către medicul stomatolog/asistenta medicală de stomatologie.
- La fel de importantă este şi convingerea pacientului asupra avantajelor clare oferite de tratamentul oportun, ambele aspecte amintite privind atât termenul de sănătate cât şi cel financiar.
- Medicul stomatolog trebuie să informeze pacientul asupra sănătăţii sale, să explice etapele necesare tratamentului şi să stimuleze participarea activă a acestuia.
- Explicaţia, informaţia şi motivaţia sporesc bunăvoinţa pacientului, însă acestea solicită o comunicare intensă între medicul stomatolog şi pacient.
- Deşi simpla comunicare verbală este necesară şi, adeseori, eficientă, totuşi, aceasta poate fi îmbunătăţită considerabil prin utilizarea mijloacelor vizuale.

TABEL I

Reprezentarea valorilor procentuale ale indicilor SBI în cazul grupului A (care a beneficiat de cameră intraorală) şi grupului B, de control (la care nu s-a utilizat camera intraorală)

Parametrii	Valorile SBI (în procente)	
	Grupul A	Grupul B
Începutul studiului	55,9	62,5
Finalul studiului (4 săptămâni mai târziu)	37,7	51,5
Diferenţa	18,2	11,0
Procentul reducerii	31,8	16,4

TABEL II

Reprezentarea valorilor procentuale ale indicilor API în cazul grupului A (care a beneficiat de cameră intraorală) şi grupului B, de control (la care nu s-a utilizat camera intraorală)

Parametrii	Valorile API (în procente)	
	Grupul A	Grupul B
Începutul studiului	68,9	73,5
Finalul studiului (4 săptămâni mai târziu)	34,2	53,4
Diferenţa	34,7	20,1
Procentul reducerii	50,4	26,8

- În studiul prezent am fost în măsură să demonstrăm că, în cadrul clinicii, utilizarea camerei intraorale, prin imaginile furnizate, poate avea contribuţii semnificative.
- Rezultatele obţinute în special asupra îmbunătăţirii indicilor de igienă oro-dentară dar şi a indicilor de obiectivare a sănătăţii orale, în general, au arătat cert că folosirea camerei intraorale în instructajul igienei orale este benefică.
- S-a constatat că prin utilizarea camerei intraorale pacienţii au fost interesaţi mai mult de măsurile de igienă orală şi au realizat mai clar necesitatea tratamentului imediat.
- Camera intraorală poate fi privită ca un mijloc eficient de:
  - creştere a înţelegerii pacientului, prin informarea lui asupra sănătăţii orale
  - creştere a nivelului de încredere dintre pacient şi medicul stomatolog.
- În practică această metodă are vaste aplicaţii în: aprecierea igienei orale, diagnosticul leziunilor odontale coronare, de mucoasă şi parodonţiu, motivarea pacientului şi furnizarea informaţiilor cu privire la succesul tratamentelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui V., Morăraşu C., *Gnatologie*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2000, 462-463.
2. Hellwig E., Individual prophylaxis for caries, *Dtsch Zahnärztl* Z, 1995, 50, 572-576.
3. Magri F., Oral management-psychological background of failing compliance, *Zahnärztl Praxis*, 1986, 2, 58-69.
4. Natusch I., Klimm W., Oral health related behaviour and oral health including motivation and prophylactics in adults, *Stomatol*, 1990, 40, 349-351.
5. Schiffner U., Gülzow H.J., Timm H., Schmeiser R., Incidence of caries in recruits following prophylactic programs in childhood, *Dtsch Zahnärztl Z*, 1996, 51, 671-674.
6. Turgut R., Schwibbe G., Motivating preventive oral health care, A causal analysis of the behaviour related factors as presupposition for the conduct of a dental prophylactic program, *Zahnärztl Welt*, 1985, 8, 644-647.
7. Willershausen B., Schlösser E., Ernst C.P., The intra-oral camera, dental health communication and oral hygiene, *Int Dent J*, 1999, 49, 95-100.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

TERAPIA PROTETICĂ ÎN REABILITAREA ORALĂ A ARCULUI ANTERIOR AL MANDIBULEI

Cătălina Morăraşu, V. Burlui, Corina Bortă, I. Ciobanu, G. Morăraşu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Clinica de Gnatoprotetică
Disciplina de Reabilitare Orală Complexă

PROSTHODONTICAL THERAPY IN ORAL REHABILITATION OF THE ANTERIOR ARCH OF THE MANDIBLE (Abstract). The anterior arch of the mandible, although belongs to the complex structure of the stomatognathic system, has some specific characteristics regarding its morphology, functions, specific and unspecific pathology and therapeutic methods, which, in a virtually way, are separating it. Though, its prosthodontical rehabilitation is done according to the well-known therapeutic criteria but also according to its particularities. This paper shows the specific therapeutic aspects by presenting the classical therapeutic methods like : fixed, partial and total immovable dentures with specific indications of choosing designing and technical realization. We choose diverse cases in order to illustrate the possibilities of rehabilitating the anterior arch of the mandible using where known prosthodontical methods from day to day practice. **Key words:** ANTERIOR ARCH, MANDIBLE, REHABILITATION.

INTRODUCERE

Refacerea morfo-funcţională corectă a arcului anterior mandibular este un deziderat cheie în restaurarea morfo-funcţională armonioasă a arcadei mandibulare, intervenind decisiv în refacerea ocluziei statice şi dinamice, a funcţiilor fonetică, fizionomică şi de deglutiţie. Deoarece arcul anterior al mandibulei prezintă prezintă o importanţă deosebită în contextul sistemic stomatognat, de selecţionare judicioasă şi responsabilă a mijloacelor terapeutice, în deplină concordanţă cu particularităţile cazului clinic, depinde reabilitarea morfo-funcţională armonioasă a întregului sistem stomatognat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Acest studiu se referă la posibilităţile de reabilitare a edentaţiei arcului anterior mandibular prin aparate gnato-protetice conjuncte, parţial amovibile protezare over-lay, aparate gnato-protetice total amovibile precum şi la etapa protezării imediate, tranzitorii şi de urgenţă.

Aspectele de natură teoretică sunt susţinute de o serie de cazuri clinice, rezolvate prin terapie complexă odontală, parodontală şi protetică, insistând asupra terapiei protetice propriu-zise.

Pacienţii lotului studiat au fost supuşi unui examen clinic minuţios completat cu o serie de examene paraclinice care să ne ghideze în vederea alegerii şi întocmirii unui plan de tratament.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Etapa protezării provizorii, tranzitorii şi de urgenţă.

Această etapă trebuie să însoţească obligatoriu toate tipurile de terapie protetică până la etapa tratamentului protetic propriu-zis, având atât obiective profilactice cât şi curative, pentru atingerea cărora fiind necesară instituirea sa cât mai precoce. Protezarea provizorie a arcului anterior mandibular se poate realiza fie printr-un aparat gnato-protetic conjunct acrilic fie printr-o metodă de protezare tranzitorie mixtă compusă din aparat gnato-protetic conjunct acrilic şi aparat gnato-protetic parţial amovibil acrilic (1,3). Acestea sunt purtate de pacient aproximativ o lună înainte de a se trece la tratamentul protetic propriu-zis şi au ca scop menţinerea sau crearea condiţiilor ocluzale, parodontale şi endodontice favorabile cât şi repoziţionarea corectă a mandibulei faţă de craniu. Aceste condiţii trebuie să permită şi dacă este posibil să favorizeze funcţionarea sistemului stomatognat, estetica şi igiena sa (3) (fig. 1).

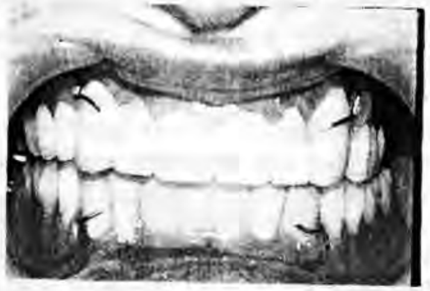


Fig. 1. Protezarea provizorie a acului anterior mandibular

2. Tratamentul edentaţiei parţiale a arcului anterior mandibular prin mijloace conjuncte.

Edentaţia parţială a arcului anterior mandibular se încadrează în clasa a 4-a Kennedy sau poate fi însoţită de breşe laterale şi atunci este vorba despre o clasă 1, 2 sau 3 Kennedy cu modificări în care se include şi breşa frontală. Tratamentul prin mijloace gnato-protetice conjuncte este considerat mai fiziologic decât celelalte soluţii terapeutice deoarece sprijinul pur odonto-parodontal (7), volumul redus şi fixarea permanentă a piesei protetice rezolvă aproape fără deficit tulburările funcţionale , fiind foarte apreciat de bolnavi. Oferă astfel un confort maxim pacientului anulând senzaţia de infirmitate pe care o induc mijloacele adjuncte. Eficienţa masticatorie şi fonaţia sunt optime. Ca elemente de agregare se pot folosi coroane parţiale 3 / 4, incrustaţii corono-radiculare, coroane semifizionomice sau total fizionomice (metalo-acrice, metalo-ceramice, metalo-compozite). Pentru zona frontală mandibulară va alege întotdeauna un corp de punte semifizionomic (în casetă sau semicasetă) sau total fizionomic (ajurat) în contact semişa cu creasta alveolară. Acesta va trebui să urmărească şi să refacă curbura arcadei şi ghidajul anterior. Modelajul va fi individualizat pentru fiecare dinte absent în parte, zona având şi rol estetic important. Culoarea va fi aleasă în funcţie de dinţii vecini, de antagoniştii restanţi, de culoarea tenului a părului, a ochilor (5) (fig. 2).

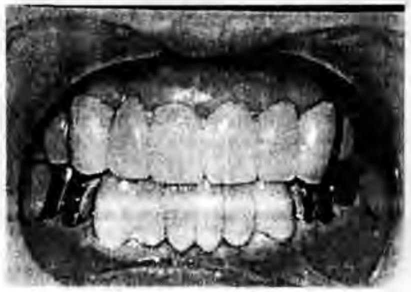


Fig. 2. Aparat gnato-protetic conjunct care reface morfologia arcului anterior mandibular

3. Tratamentul edentaţiei parţiale întinse care cuprinde şi arcul anterior mandibular prin mijloace adjuncte.

Tratamentul protetic indicat este întotdeauna mixt sau compozit. Refacerea morfologică cu ajutorul substitutelor artificiale presupune refacerea integrităţii arcadei dento-alveolare, repoziţionarea ţesuturilor orale şi restabilirea relaţiilor mandibulo-craniene corecte. Odată cu refacerea morfologică se realizează şi refacerea funcţiilor sistemice alterate. Din punct de vedere biomecanic trebuie avut în vedere faptul ca o edentaţie întinsă frontală mandibulară se va comporta ca o edentaţie terminală, adică proteza parţială va bascula prin desprindere şi înfundare în jurul axului care uneşte dinţii limitrofi breşei edentate. Ne vom opune acestei deplasări a protezei mandibulare plasând un croşet continuu pe dinţii laterali, utilizând sisteme speciale de menţinere şi stabilizare. La montarea dinţilor se va realiza o ocluzie bilateral echilibrată funcţia canină va fi transformată în funcţie grup. Se va urmări echilibrarea tulburărilor generale, prevenirea complicaţiilor, iar la nivelul sistemului stomatognat realizarea unui echilibru mecanic, biologic şi neuromuscular. În ceea ce priveşte mijloacele protetice care pot fi indicate, se va alege în funcţie de situaţia clinică dată una dintre următoarele posibilităţi : protezarea acrlică, protezarea scheletizată, protezarea mixtă, protezarea compozită şi protezarea over-lay (fig. 3).

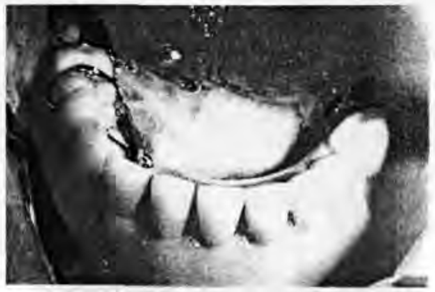


Fig. 3. Aparat gnato-protetic scheletizat aplicat la nivelul arcului anterior mandibular

4. Protezarea over-lay

Reprezintă un act terapeutic complex care urmăreşte refacerea morfologică şi funcţională a structurilor sistemului stomatognat iar pe de altă parte să menţină şi să consolideze prin măsuri profilactice starea de sănătate a dinţilor restanţi, a parodonţiului şi a capitalului muco-osos restant de la nivelul câmpului protetic cât şi a celorlalte structuri restante de la nivelul sistemului stomatognat. Terapia protetică este realizată cu elemente conjuncte speciale peste care se sprijină aparatul gnatoprotetic total amovibil. Este respectată secvenţialitatea algoritmului clinico-tehnologic, utilizându-se întreg arsenalul terapeutic cunoscut şi apelând la o cunoaştere şi o evaluare corectă a reactivităţii tisulare locale, loco-regionale şi generale (1, 2). Mijloacele specifice protetice de substituţie prin protezări tranzitorii şi de lungă durată reprezintă un aspect esenţial în protezarea over-lay. Acestea pot fi reprezentate de proteze intermediare rezultate din transformarea şi adaptarea unor proteze parţial amovibile mai vechi, sau prin protezare imediată. Protezarea over-lay permite o refacere funcţională sistemică mai bună decât o proteză totală clasică prin realizarea unei eficienţe masticatorii crescute şi a unei viteze crescute de control a mişcărilor mandibulare (3). Optimizarea acestor parametri este asigurată de o mai bună stabilitate a protezei determinată de prezenţa rădăcinilor dentare peste care se aplică sistemele speciale de retenţie (5). Păstrarea acestor rădăcini are rolul de a menţine osul alveolar şi reduce astfel procesul de resorbţie şi atrofie osoasă, împiedicând şi destabilizarea protezei totale. Rapoartele de ocluzie, dimensiunea verticală a etajului inferior, relaţiile mandibulo-craniene sunt mult mai bine conservate fiind frânată tendinţa mandibulei de a se mezializa şi a determina apariţia unor rapoarte tip clasa a 3-a Angle (1).

Arcul anterior mandibular reprezintă o zonă a arcadei dento-alveolare în care, în situaţia protezării over-lay, există dinţi restanţi (1-3 dinţi). Prezenţa dinţilor însemnă o resorbţie mai redusă a versantului alveolar al crestei, o formă mai puţin regulată a arcului anterior (trapez, V), conferind asimetrie mandibulei ansamblu (6). Forma regulată a arcadei în zona arcului anterior mandibular va fi redată de viitoarea construcţie protetică care prin grosimea, forma şi modelajul versantului vestibular va constitui un sprijin adecvat pentru părţile moi, redând plenitudinea facială şi realizând o corecţie relativă a eventualelor asimetrii faciale (Figura 4 , Figura 5).

5. Tratamentul edentaţiei totale mandibulare care include şi arcul anterior mandibular.

Soluţia terapeutică de elecţie în cazul edentaţiei totale mandibulare este reprezentată de aparatul gnatoprotetic total amovibil care să refacă corespunzător morfologia şi funcţiile arcadelor dentare (8), să permită restabilirea relaţiilor mandibulo-craniene şi intermaxilare şi care să fie stabil şi bine retenţionat pe câmpul protetic permiţând pacientului reluarea funcţiilor (fig. 6).

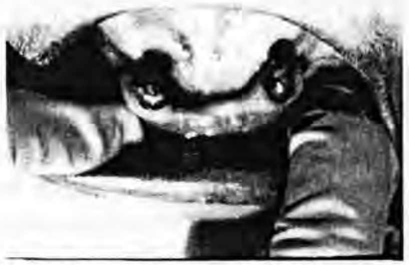


Fig. 4. Cape aplicate peste dinţii restanţi în vederea protezării over-lay

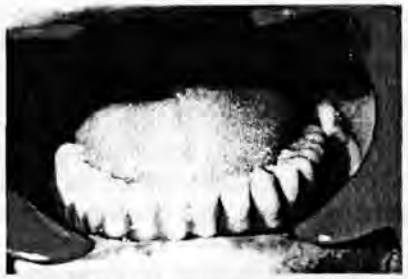


Fig. 5. Protezare over-lay

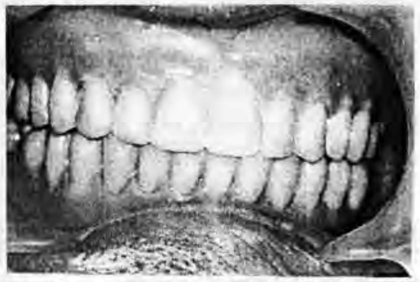


Fig. 6. Aparat gnato-protetic total amovibil aplicat la nivelul arcului anterior mandibular

CONCLUZII

1. Reabilitarea edentaţiei parţiale întinse care cuprinde şi arcul anterior mandibular prin mijloace adjuncte permite o restaurare morfologică corespunzătoare la acest nivel : refacerea integrităţii arcadei, repoziţionarea ţesuturilor orale, restabilirea relaţiilor mandibulo-craniene.
2. Odată cu refacerea morfologiei se realizează şi refacerea funcţională : masticaţia se poate reface în grade diferite, mai ales în cazul sprijinului parodontal al protezei ; funcţia fizionomică se reface aproape integral prin rezolvarea asimetriilor faciale şi repoziţionarea mandibulei ; funcţia fonetică se reface mai ales în cazul protezelor scheletizate (au volum redus).
3. În concluzie putem afirma că, deoarece arcul anterior al mandibulei prezintă o importanţă deosebită în contextul sistemic stomatognatic, care se comportă ca un tot unitar, de selecţionarea judicioasă şi responsabilă a mijloacelor terapeutice terapeutice destinate tratamentului edentaţiei arcului anterior mandibular, în deplină concordanţă cu particularităţile cazului clinic depinde reabilitarea morfo-funcţională armonioasă a întregului sistem stomatognat.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui V., Morăraşu C., *Gnatologie*, Ed. Appolonia, Iaşi, 2000.
2. Burlui V., *Protetică dentară*, Lito UMF Iaşi, 1989.
3. Burlui V., Morăraşu C., Ifteni G., Reabilitarea ocluzală în condiţiile simulării medii, *Rev Med Chir,* 1995, 99, 1-2, 167-173.
4. Nyman S., Ericsson I., Capacity of reduced periodontal tissues to support fixed bidge, *J Clin Period*, 1982, 9, 40, 9-12.
5. McGiveny G. P., *McCraken's Removable Partial Prosthodontics*, 9th eds., Ed. W. B. Saunders, New York, 1994.
6. Langer A., Langer J., Rooth relained overdentures : part I, Biomechanical and Clinical Aspect, *J Prosth Dent*, 1991, 66, 784-787.
7. Owall B., *Prosthodontics : Principles and Management Strategies*, Ed. W. B. Saunders, New York, 1995.
8. Weinstein A.R., Esthetic applications of restaurative materials and technigins in anterior dentition, *Dent Clin N Am*, 1993, 37(3), 391-409.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

PARTICULARIZĂRI STRUCTURALE ALE SMALŢULUI ÎN AMELOGENEZA IMPERFECTĂ

Marinela Păsăreanu*, P. Plămădeală**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
*Disciplina de Pedodonţie
**Disciplina de Morfopatologie

STRUCTURAL PARTICULARISATION OF ENAMEL IN AMELOGENESIS IMPERFECTA (Abstract): Heritable dysplasias of enamel are also known as amelogenesis imperfecta. Our study is focused on the morphopathological aspects of enamel in this disease, permitting us to specify the clinical types and to establish a precis diagnostic considering the variability of the clinical features. Histological studies have a real benefit in understanding the etiopathogeny of enamel disease. We pointed out both the nature of this lesion, depending on the ethiology, intensity and length of action for the nociv factors, and the disturbed stage of odontogenesis.

Key words: AMELOGENESIS, ENAMEL.

INTRODUCERE

Displaziile de origine ereditară ale smalţului au fost denumite de Weinman şi colab. amelogeneză imperfectă (AI).

Trei mecanisme principale sunt responsabile de alterările structurale ale smalţului:

- o mutaţie genetică a genei smalţului cu transmitere mendeliană, cînd afectarea la nivel dentar este singura alterare a fenotipului individului;
- o anomalie genetică sau cromozomială în cursul sindroamelor malformative, în care amelogeneza imperfectă este unul din elementele tabloului clinic.
- o perturbare a secreţiei proteice a ameloblastelor sau o alterarea metabolismului fosfocalcic, toate fenomenele fiind implicate în faza post ameloblastică a amelogenezei.

Plecând de la datele lui Witkop şi Sauk (5) şi apoi Winter, care descriu trei tipuri de AI: hipoplazică (smalţ de grosime redusă), hipomineralizată (defect primar de mineralizare) şi hipomatură (defect în maturarea smalţului), am urmărit confirmarea sau infirmarea diagnosticului clinic prin examenul în microscopia optică.

În amelogeneza imperfectă este perturbată funcţia normală a amenoblastului de elaborare a proteinelor smalţului precum şi rezorbţia acestora în procesul de maturare.

În această manieră se modifică cantitatea şi proporţia proteinelor smalţului din matrice cu repercusiuni asupra formării, orientării şi maturării cristalelor de smalţ.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul nostru s-a axat pe relevarea aspectelor structurale ale smalţului modificate prin intervenţia factorului genetic în amelogeneza imperfectă precum şi individualizarea acestora pe formele clinice.

Cercetarea s-a efectuat pe dinţi temporari exfoliaţi fiziologic şi dinţi permanenţi incluşi ce nu aveau o prognoză favorabilă aducerii pe arcadă, diagnosticaţi clinic cu amelogeneză imperfectă.

Din aceşti dinţi am preparat şlifuri prin abraziune pînă la dimensiuni de 5-6 μm, apoi i-am impregnat în balsam de Canada iar preparatele au fost examinate la

microscopul Olimpus de la Disciplina de Morfopatologie U.M.F. „Gr. T. Popa” - Iaşi.

Pentru decalcifierea rapidă, realizată în 4-5 ore, s-a folosit un lichid decalcifiant (acid formic 25%-170ml, ac.clorhidric 38%-40ml şi apă distilată -284 ml). Acest lichid a fost traversat de un curent continuu de 6V.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În imaginile histologice obţinute prin microscopie optică din şlifuri dentare cu amelogeneza imperfectă diagnosticată clinic ca formă hipoplazică pe dinte temporar se observă că grosimea smalţului este diminuată, iar suprafaţa lui este neregulată. Prismele sunt subţiri iar joncţiunea amelodentinară este liniară. Apar depozite proteice multiple în zona internă şi mijlocie a smalţului (fig.1).

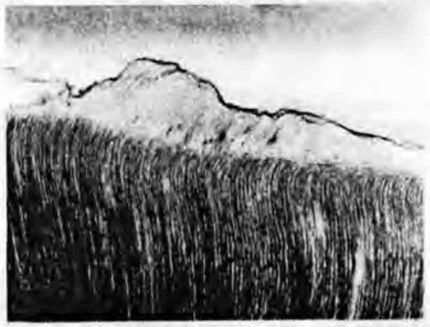


Fig. 1. Joncţiunea amelodentinară liniară

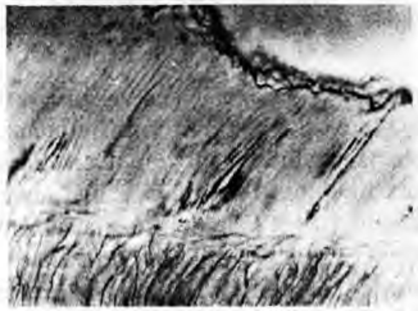


Fig. 2. Detaliu fig. 1. smalţ cu depozite proteice

Într-un detaliu cu obiectiv 40 se observă smalţul imatur aprismatic, dispus în straturi paralele la suprafaţă, cu structuri globulare calcificate, incomplet fuzionate având o structură asemănătoare cementului. Trama organică este bine reprezentată în zona internă şi mijlocie a smalţului (fig.2).

Următorul preparat a fost un şlif dentar obţinut dintr-un canin (23) inclus al unui pacient de 16 ani diagnosticat clinic cu amelogeneză imperfectă forma hipoplazică. AI - forma hipoplazică (excepţie tipul I.b) afectează ambele dentaţii şi există o diminuare a cantităţii de matrice a smalţului depusă în timpul amelogenezei. Matricea existentă captează însă o cantitate normală de săruri. Smalţul este imatur şi aprismatic, cu o structură neregulată la suprafaţă şi o grosime redusă. Apare şi o heterogenitate a structurii cu aspect globulos, deşi am observat câteva plaje la nivelul cărora smalţul era aproape plan (fig. 3).

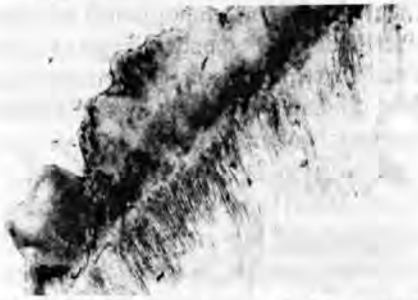


Fig. 3. Smalţ cu grosimea redusă şi suprafaţa neregulată

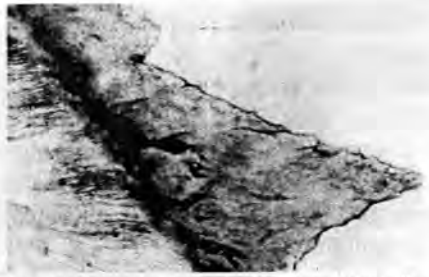


Fig. 4. Depozite proteice în zona internă şi vârfuri ale smalţului

Această suprafaţă anfractuoasă a smalţului este presărată cu câteva vârfuri foarte ascuţite, distribuite haotic, corespunzătoare structurilor desprinse de smalţ. Depozitele proteice multiple în zona internă şi mijlocie a smalţului sunt prezente şi la dinţii permanenţi (fig.4).

Studiile lui Wright, Robinson, Kirrham din 1992 (1) au arătat că smalţul dinţilor temporari cu amelogeneză imperfectă - tipul hipoplazic conţine 25% proteine în timp ce smalţul normal doar 0,3% proteine.

În privinţa profilului aminoacizilor, faţă de smalţul normal, cel hipoplazic are un conţinut uşor crescut de prolină, glicină şi alanină şi uşor scăzut de acid aspartic, serină, acid glutamic, fenilalamină şi histidină.

Din punct de vedere histologic, pe secţiuni demineralizate preparate din molarul prim permanent (36) (dinte permanent extras de la un pacient de 18 ani diagnosticat cu A.I. - forma hipomineralizată, dinte ce nu putea fi menţinut pe arcadă prin tratament conservator), am observat stroma organică sub formă de lamele dirijate perpendicular pe axul mare al dintelui. Tecile prismatice demineralizate au pe secţiune un aspect de fagure de miere. Hipomineralizarea este exprimată prin striaţii transversale net limitate de prisme de smalţ cu aspect imatur (fig. 5); la nivelul coletului smalţul are o structură globuloasă cu totul neobişnuită. În unele zone smalţul de suprafaţă este aprismatic, prismele fiind înlocuite cu fibrile fine originare din ţesutul conjunctiv.

O degenerescenţă prematură a epiteliului adamantin şi existenţa unei cuticule subţiri, dense, opace şi omogene de 6-10μ au fost evidenţiate şi de Listgarten. Această cuticulă are o structură lamelară, constituită dintr-o matrice granulară fină, a cărei formă ar fi dependentă de absorbţia prin smalţ a elementelor ţesutului conjunctiv.

O displazie dentinară interradiculară a fost observată în asociere cu amelogeneza imperfectă de Nakata - 1985.

La dinţii temporari cu AI - forma hipomatură smalţul conţine mai multe proteine (5%) decât smalţul normal, iar profilul aminoacizilor diferă de cel întâlnit în formele hipoplazice (Wright 1989) (6, 7). El se caracterizează printr-un conţinut crescut de proteină şi mai redus în glicină şi alamină. De asemenea, histidina şi tirozina sunt mai crescute decât în alte situaţii. Conţinutul foarte mare în proteine al smaltului în forma hipomatură de AI este relevat în fig. 6.

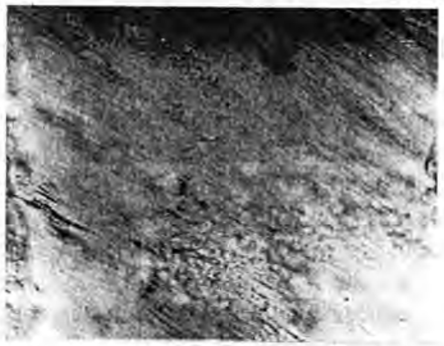


Fig. 5. Striaţii transversale şi aspect de „fagure de miere"

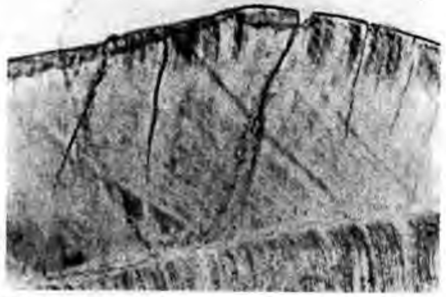


Fig. 6. Depozite proteice în toată grosimea smalţului

Comparativ cu amelogeneza imperfectă - forma hipocalcifiantă, în forma hipomatură existenţa mai multor spaţii între cristale s-ar datora fie iniţierii unui număr mai mare de cristale în cursul secreţiei, fie dimensiunilor mai mici sau chiar formelor anormale; de asemenea ar putea fi rezultatul unor perturbări în cursul resorbţiei matricii organice în cadrul procesului de maturare cu păstrarea unor zone bogate în matrice. Pe şlifurile dentare studiate de noi la microscopul optic am constatat o diminuare a grosimii stratului de smalţ în AI - forma hipoplazică, acesta avînd o suprafaţă neregulată şi o structură heterogenă. Apare o zonă internă ce corespunde porţiunii mai mineralizate, alcătuită din prisme cu talie mare, iar cele neuniforme sunt mult mai îngroşate.

În AI - forma hipomineralizată tecile prismatice au pe secţiune un aspect de fagure de miere, hipomineralizarea fiind exprimată şi prin striaţii transversale net limitate de prisme; smalţul are aspect imatur.

Caracteristicile principale ale amelogenezei imperfecte - forma hipomatură sunt reprezentate de conţinutul crescut în material organic şi prezenţa tecilor prismatice goale sau pline cu un material eozinofil secretat de amenoblaşti.

CONCLUZII

1. Studiul de microscopie optică efectuat asupra smalţului dinţilor afectaţi de amelogeneza imperfectă a evidenţiat modificări histologice evidente, permiţând individualizarea formelor clinice: hipoplazică, hipermineralizată şi hipomatură.
2. Examenul histologic al smalţului oferă posibilitatea depistării factorului cauzal şi mai ales a perioadei de acţiune al acestuia în cadrul odontogenezei, premiţînd astfel diagnosticul diferenţial între amelogeneza imperfectă ereditară şi hipoplaziile de smalţ dobândite.
3. Studiile histologice au un aport real în înţelegerea etiopatogeniei displaziilor dentare de smalţ evidenţiind natura acestor afecţiuni, care este în funcţie de cauza, intensitatea şi perioada de timp în care acţionează agentul etiopatogenic, asociată cu etapa tulburată din odontogeneză.

BIBLIOGRAFIE

1. Wright J.T., Robonson C., Emanuel protein in the different types of amelogenesis imperfecta, *Pediatric Dentistry*, 1992, 14, 331-337.
2. Luca R., Concepţii actuale asupra amelogenezei, *Rev Nat Stomatol*, 1998, I, 3, 44-48.
3. Seaw W.K., Enamel hypoplasia in the primary dentition - a review, ASDC, *J Dentistry Children*, 1991, 58, 441-452.
4. Takagi Y., Fujita H., Katano H., Immunochemical and biochemical characteristics of enamel proteins in hypocalcified amelogenesis imperfecta, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontics*, 1998, 35, 424-430
5. Witkop C.J. Jr., Sauk J.J. Jr., *Oral Facial Genetics : Heritable defects in enamel*, Steward R.E., Prescott G.H. eds, Ed. Mosby, 1986, 151-226.
6. Wright J.T., Deaton T.G., Hall K.I., Jamavki M., The mineral and protein content of enamel in amelogenesis imperfecta, *Connective Tissue Res*, 1995, 32, 247-52.
7. Wright J.T., Aldred M.J., Crawford P.J.M., Enamel ultrastructure and protein content in X-linked amelogenesis imperfecta, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1993, 76, 192-199.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

THE MARKETING OF THE PHARMACEUTICAL SERVICES OFFERED BY THE UNIVERSITARY PHARMACY OF IASI

Mariana Voitcu*, Lăcramioara Voicu, Elena Axenie**, Luminiţa Vieru****
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa” Iaşi
School of Pharmacy
*Pharmaceutical Management and Marketing Chair
**Universitary Pharmacy Iaşi

THE MARKETING OF THE PHARMACEUTICAL SERVICES OFFERED BY THE UNIVERSITARY PHARMACY OF IASI (Abstract): Taking into account the better understanding of the „pharmaceutical services” notion, our study presents the results of a preliminary research in this field of activity performed in Iaşi University Pharmacy. We have assessed the most frequently asked questions and the average time spent by the pharmacist in discussions with consumers. **Key words**: PHARMACEUTICAL SERVICES, PHARMACEUTICAL MARKETING, COMMUNICATION.

INTRODUCTION

An actual trend to be studied is the remarkable development of the services, along with the technological progress. The slow down of the demographic increase has reduced the demand for objects and goods, but in the same time has simplified the service demand. Here we find the health care services, which include the pharmaceutical care services. In the U.S.A. it is used the term „ the health care industry”, showing the importance of the subject for the society, but also the high technology used.

Having the aim to obtain the operational excellence within the Community Pharmacy, a professional has to combine the best performances in the drug assistance management with the high level of the pharmaceutical services marketing.

The pharmacist is present in the pharmacy as a high degree expert, counseling the patient on some important health questions: the necessity to respect the recommended treatment by the physician, the importance of reporting, at the end of the treatment, the state of the patient, recommendations about the regimen, about the diet, indications upon the maintaining the drug quality at home, until the end of the treatment, the importance to observe and to register the side effects of the medication.

The actual research within the Universitary Pharmacy presents some aspects about the pharmaceutical services, underlying the patient communication: the mean time of the dialogue between the pharmacist and every patient, the questions asked of those who presented medical prescriptions (including a trial to classify and determinate the relative frequency of the questions), the counsels given by the pharmacists without any demand from the patient, the recommendations upon the OTC drugs.

The aim of these researches is to enhance the value of the quality of the pharmaceutical services, already appreciated by the physician and the patient, because the community pharmacy has not to be only a good health business, but also a noble place, where it can be offered high competence health counseling about drug problems.

MATERIAL AND METHOD

The researches were done within the Universitary Pharmacy, during the first half of the present year. We followed the questions put by the patients, determining their frequency, all day long, especially between 11 and 13 hour, when it is registered the greatest number of patients (customers) in the pharmacy. It was also determined the average time of the pharmacist dialogue with every customer or patient.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The pharmacy is the place where the pharmacist offers to the patient *pharmaceutical products* (product = tangible object, existing in space and time), together with *pharmaceutical services* (service = act or process, having exclusively a temporary character) and also *expert consulting* about drugs, for the medical stuff.

Generally, the services can be divided into two categories: professionals and customer oriented. The medical and pharmaceutical services are professional, offering: consulting and solutions to the health problems, high qualified stuff services, professional high trained services, solutions to the customer's choice. They are submitted to the professional associations controls who deliberate: the profession nature, the competence criteria and also control the professional practice, having in view the professional ethic principles.

Having in view the principal aim of the pharmacy: the assistance with pharmaceutical products, it leads to a series of marketing goals: the knowledge of these needs, the complete satisfaction of these needs, the offer of pharmaceutical services.

At the present time, when the prescription preparing activity progressively decreases, faced with a great number of industry prepared drugs, the pharmacist's place is in the most important space of the pharmacy, the office, where he communicates with the patient and the customer.

In the literature there are proposals to separate the place of the encounter of the pharmacist with the patient, having the aim to respect his intimacy and individuality, to realize an open, complete, sincere communication (3).

Table I presents the content of the pharmacist communication (4).

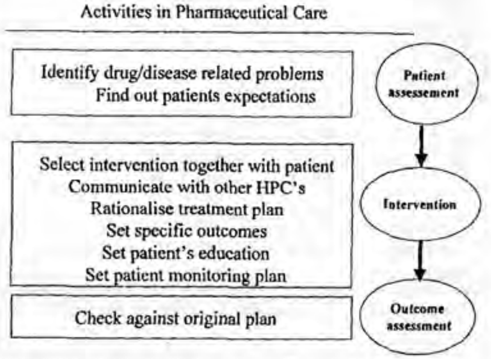

Activities in Pharmaceutical Care
Identify drug/disease related problems
Find out patients expectations
Select intervention together with patient
Communicate with other HPC's
Rationalise treatment plan
Set specific outcomes
Set patient's education
Set patient monitoring plan
Check against original plan
Patient assessement
Intervention
Outcome assessment

Fig. 1. Diagram of pharmaceutical care

Also interviewers are expected to gather information about medication taken previously, allergies and other problems with adverse effects and possible recreational drug use.

Generally, the drug information an interviewer gathers should evidence answers to the following questions:

- What medication is (are) being taken?
- What is the medication being used for?
- Is the medication actually being taken?
- How is the medication taken?
- How often is the medication taken?
- When and with what is the medication taken?
- How regular is the medication taken?
- For how long is the medication to be taken?
- Is the medication working?
- Are there any bothersome effects from the medication?
- Does it ever happen that you forget to take the medication?
- What happens if you don't take the medication?

TABLE I

Types of information provided by the pharmacists

Administrative elements	generic substitution available, price, renewal
Continuity of the therapy	how this medication works with others, what it replaces
Contraindications	conditions under which the medication should not be taken
Directions for use	how to use the medication
Interactions	interactions with other medications that may occur
Monitoring	how to assess the medication's effectiveness, action to take if a problem occurs
Name of medication	brand or generic names
Purpose of medication	what medication is for
Side effects	side effects that may occur
Solicitation of feedback	pharmacist asks patient for feedback.

From our study upon the mean time of the dialogue of the pharmacist with every patient, it was determined to be 3 minutes, but there were cases with 10 - 15 minutes of professional discussions. We noted only the discussions between the pharmacist and the patient, but in the Community Pharmacy there are also sessions between the pharmacist and the medical stuff, and also between the medical representatives and the pharmacist. We intend to continue the researches in order to present the complete picture of the pharmacist's health services.

The patient's questions referred to: What is the right name of the drug? What could be the substitute? What kind of aspirin is available (simple or buffered)? How much is? Do you have the product? Or the product ...? What can I take for fever (adult)? But for my child? Can I find to you the product? May I tell to doctor to prescribe it? Is the drug compassed or not? How do I take this drug?; What is the best multivitamins product for a calcium deficiency ?; What can I take for cold?; Is the syrup better than the pills?; Telephonic information: do you have...?, How much is...? What is the substitute of...? What do you have for toothache?

There were different cases of sessions between the pharmacist and the patient: in some cases, the patient was present, asking for his medication, in other cases there were present some other persons for the patient, and also we note the case of children, who are accompanied by their parents. Other sessions of communication are between the pharmacist and the medical representatives, who want to promote some new products.

CONCLUSIONS

The pharmaceutical services marketing have the aim to promote the importance of this activity for the future pharmacist. It is very important to consider the pharmacist's job not only to sale medicines, but also to offer pharmaceutical services, meaning also counseling the patient and giving information about drugs for the medical stuff.

REFERENCES

1. Carata A., Principii ale marketingului farmaceutic, *Farmacia*, 1997, 45 (3), 81-86.
2. Carata A., Oferta farmaceutică - produse şi servicii, *Farmacia*, 1998, 46 (6), 73-84.
3. Kotler PH., Clarke N.R., *Marketing for Healthcare Organizations*, Ed. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1987, 285-305.
4. Strans L. M., *Pharmaceutical Care: An Introduction*, Ed. Univ Minnesota Pub, 1992, 5-45.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

CAZURI CLINICE

NECROZA ASEPTICĂ A METATARSIANULUI II

O. Alexa, T. Cozma, D. Bocancea
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Ortopedie-Traumatologie

ASEPTIC NECROSIS OF THE SECOND METATARSAL HEAD - CASE REPORT AND DISCUSSION (Abstract): Freiberg infraction of the second metatarsal head appears in relation with avascular necrosis of subchondral cancellous bone. The conservative treatment is effective only in the early stages of the disease but surgical treatment must be considered in most cases. We present a 52 years old patient with a typical history of Freiberg infraction. The x-ray examination showed irregular ossification in the center of the metatarsal head, irregular destruction of the articular surface of the metatarsal head and osteochondral fragments in the joint. The surgical treatment consists of joint debridement and metatarsal head remodeling. The results were excellent one year after surgery. Alternative possibilities of surgical treatment are reviewed. **Key words**: FREIBERG INFRACTION, KŐHLER II DISEASE.

INTRODUCERE

Necroza aseptică a celui de-al doilea metatarsian a fost descrisă de Freiberg în 1914 şi este cunoscută sub numele de boala Freiberg. Completări la tabloul bolii au fost aduse de Kőhler (1915), Campbell (1917) şi Painter (1921). Afecţiunea mai este cunoscută şi sub numele de boala Kőhler II. Etiologia exactă a bolii nu este nici astăzi complet elucidată dar este cert în legătură cu hiperpresiunea exercitată la nivelul metatarsianului II.

CAZ CLINIC

Pacientul G.N., de 47 de ani, sex masculin s-a prezentat în luna septembrie 1999 la cabinetul de ortopedie pentru dureri la mers la nivelul plantei stângi. Din istoric am aflat că durerea a început insidios în urmă cu aproximativ un an şi este exacerbată la mers. Examenul local a relevat la inspecţie o tumefiere cu aspect eritematos în regiunea capului metatarsianului II stâng iar compresiunea regiunii a determinat o durere vie, exacerbată de mobilizarea articulaţiei metatarso-falangiene. Examenul radiologic a arătat pe radiografia de faţă a antepiciorului distrucţia capului metatarsianului II ce prezenta trabeculaţie neregulată cu delimitarea unui sechestru de aspect lenticular (fig. 1). Intraarticular s-au observat o multitudine de fragmente osoase de mici dimensiuni. Având in vedere stadiul avansat al bolii s-a optat pentru tratamentul chirurgical ce a constat în emondaj articular şi remodelarea capului metatarsianului II. S-a practicat o incizie longitudinală pe faţa anterioară a piciorului la nivelul articulaţiei metatarso-falangiene II. Retinaculul extensorilor a fost secţionat extern; deasemeni a fost secţionat şi scurtul extensor. Lungul extensor a fost tras intern şi s-a practicat capsulotomie longitudinală. A fost excizată sinoviala inflamată şi au fost îndepărtaţi toţi corpii liberi intraarticulari. Capul metatarsianului a fost ridicat şi remodelat cu o daltă fină, îndepărtându-se 3-4 mm şi a fost recreată o formă sferică. Concomitent au fost indepărtaţi osteofiţii. Refacerea capsulei s-a făcut cu catgut 0. Nu am coonsiderat necesară alungirea în „Z" a lungului extensor. Postoperator pacientul a evitat sprijinul pe membrul inferior stâng timp de 4 săptămâni după care a reluat mersul folosind încă 4 săptămâni un pantof cu talpă dură ce limitează mişcările articulaţiei metatarso-falangiene. Controlul clinic efectuat la un an postoperator a arătat remisiunea totală a simptomatologiei iar controlul radiologic a arătat persistenţa spaţiului articular creat chirurgical prin remodelarea capului metatarsianului (fig. 2).

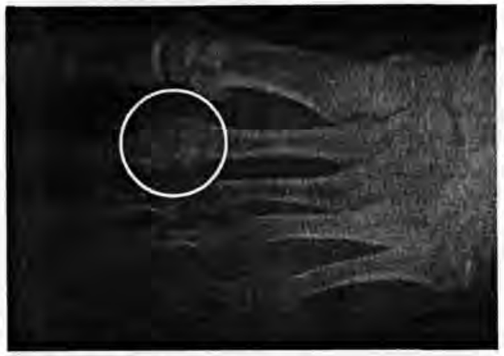


Fig. 1. Aspect radiologic preoperator

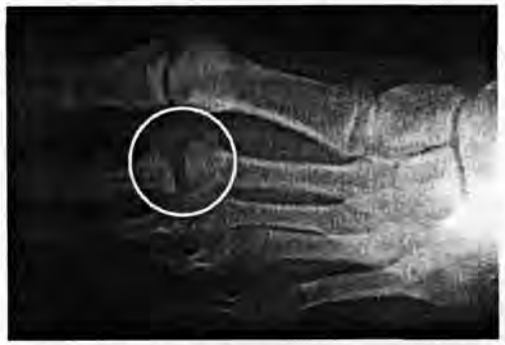


Fig. 2. Aspect radiologic la un an postoperator

DISCUŢII

Necroza aseptică a metatarsienelor poate să apară la orice nivel dar afecţiunea se constată cel mai frecvent la nivelul metatarsianului II deoarece acesta este cel mai lung, cel mai puţin mobil şi suportă o presiune mai mare decât celelalte metatarsiene. Cazul prezentat este tipic pentru boala Friberg cu excepţia faptului că afecţiunea se înregistrează mai frecvent la femei în a doua decadă de viaţă. Boala are o primă fază dureroasă acută şi după o perioadă variabilă (luni-ani) durerile reapar odată cu instalarea artrozei. Tratamentul conservator este util numai în stadiile incipiente ale bolii şi se bazează pe metode ce reduc presiunea exercitată asupra metatarsianului II. În cazul eşecului tratamentului conservator sau dacă pacientul se prezintă la medic în stadiile avansate ale bolii, este indicat tratamentul chirurgical. Este recomandabil ca intervenţia chirurgicală să nu se efectueze în stadiul acut al bolii. În literatura de specialitate au fost descrise multiple metode de tratament chirurgical ale acestei afecţiuni :

Debridarea articulară şi remodelarea capului metatarsianului propusă de Freiberg şi Mann (8) utilizată în cazul prezentat îşi păstrează şi astăzi valoarea fiind apreciată de un mare număr de autori.

Rezecţia capului metatarsianului a fost promovată de Giannestras (5). Principala critică adusă acestei proceduri este legată de faptul că boala apare la tineri şi procedeul este prea radical pentru a fi acceptat la adolescenţi.

Ridicarea fragmentelor înfundate urmată de grefare promovată de Smillie (9) este o intervenţie laborioasă, adoptată de puţini autori. Rezultatele acestei tehnici publicate până în prezent nu sunt convingătoare.

Osteotomia de dorsiflexie Gauthier (4) a fost frecvent utilizată cu rezultate favorabile (1,6). Metoda se bazează pe aducerea prin osteotomie a unei suprafeţe articulare integre in articulaţia metatasro-falangiană.

Scurtarea metatarsianului II propusă de Smith (10) a dat rezultate bune pe o serie de 15 pacienţi în pofida faptului că artroza persistă la nivelul articulaţiei metatarso-falangiene.

Debridarea artroscopică şi forajul artroscopic al capului metatarsianului în scopul revascularizării acestuia este o metodă modernă, minim invazivă, ce va fi probabil tot mai larg utilizată în viitor. Maresca (7) prezintă un caz tratat artroscopic cu rezultate foarte bune la 3 ani postoperator.

Artroplastia cu implant siliconic (2) *este o intervenţie costisitoare ce necesită timp îndelungat pentru a-si demonstra valoarea.*

Remodelarea capului metatarsianului şi acoperirea acestuia cu o cămaşă tendinoasă din lungul extensor a fost propusă recent şi nu a intrat încă în arsenalul terapeutic curent al bolii Friberg (3).

CONCLUZII

Este dificil de apreciat care este metoda optimă de tratament chirurgical în boala Freiberg deoarece afecţiunea este relativ rară şi seriile prezentate în literatură rar depăşesc 10-12 cazuri. Cele mai multe rezultate favorabile pe serii mari au fost obţinute prin debridare articulară şi remodelarea capului metatarsianului (tehnică folosită în cazul prezentat) şi prin osteotomie Gauthier.

BIBLIOGRAFIE

1. Chao K.H., Lee C.H., Lin L.C., Surgery for symptomatic Freiberg's disease : extraarticular dorsal closing-wedge osteotomy in 13 patients followed for 2-4 years, *Acta Orthop Scand,* 1999, 70(5), 483-486.
2. Cracchiolo A., Kitaoka H.B., Leventen E.O., Silicone implant arthroplasty for second metatarsophalangeal joint disorders with and without hallux valgus deformities, *Foot Ankle,* 1988, 9(1), 10-18.
3. El-Tayeby H.M., Freiberg's infraction : a new surgical procedure, *J Foot Ankle Surg*, 1998, 37(1), 23-27.
4. Gauthier G., Maladie de Freiberg ou 2e maladie de Köhler. Proposition d'un traitement de reconstruction au stade évolué de l'affection, *Rev Chir Orthop*, 1974, 60, Supl 2, 337-342.
5. Giannestras N.J., *Foot disorders : medical and surgical management*, 2nd eds., Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.
6. Kinnard P., Lirette R., Dorsiflexion osteotomy in Freiberg's disease, *Foot Ankle*, 1989, 9(5), 226-231.
7. Maresca G., Adriani E., Falez F., Mariani P.P., Arthroscopic treatment of bilateral Freiberg's infraction, *Arthroscopy*, 1996, 12(1), 103-108.
8. Murphy A.G., Richardson E.G., Lesser toe abnormalities, in *Campbell's Operative Orthopaedics*, 9th eds., Canale S.T., edit., Ed. Mosby, London, 1998, 1779-83.
9. Smillie I.S. Freiberg's infarction (Kőhler second disease), *J Bone Joint Surg,* 1957, 39, 580.
10. Smith T.W., Stanley D., Rowley D.I., Treatment of Freiberg's disease. A new operative technique, *J Bone Joint Surg,* 1991, 73(1), 129-130.

NOUTATE

TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE HORMONALĂ CREŞTE NIVELURILE BRADIKININEI CIRCULANTE PLASMATICE LA PACIENTELE CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ (HTA) POSTMENOPAUZALĂ

Tratamentul de substituţie hormonală scade activitatea enzimei de conversie a angiotensinei, unul din mecanismele posibile prin care scade incidenţa bolilor cardiovasculare la femeile la menopauză. Studiul şi-a propus măsurarea nivelurilor plasmatice ale bradikininei, deoarece enzima ce degradează bradikinina (kinaza II) este identică cu enzima de conversie. Studiul s-a făcut pe două loturi de femei la menopauză ce primeau tratament de substituţie, unul cu HTA, celălalt normotensiv. După trei luni de tratament de subtituţie, valorile plasmatice ale bradikininei au crescut semnificativ în lotul hipertensiv concomitent cu scăderea activităţii plasmatice a enzimei de conversie. (Sumino H., Ichikawa S., Kanda T., Sakamaki T., Nakamura T., Sato K., Kobayashi I., Nagai R., *Am J Hypertens*, 1999, 12(1O Pt 1), 1044-1047.)

I.D. Alexa

CHISTUL CITOTROFOBLASTIC

Ivona Lupaşcu*, Cristina David*, Irina Pătrăşcanu*, Silvia Roznovanu**
*Universitatea de Medicină şi Famacie"Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie
** Spitalul „C.I.Parhon" Iaşi
Serviciul de anatomie patologică

CYTOTROPHOBLASTIC CYST (Abstract) : Cytotrophoblastic cyst is an indicator for framing the pregnancy into high-risk pregnancy class. Ante partum diagnosis of cytotrophoblastic cyst may be done during the second trimester of pregnancy as part of the ultrasound screening. Cyst location next to ombilical cord insertion requires thorough investigations of maternal health status and pregnancy monitoring for early detection of the causes that could alter the utero placental circulation. **Key words** : CYTOTROPHOBLASTIC CYST, UTERO-PLACENTAL CIRCULATION, HIGH-RISK PREGNANCY.

INTRODUCERE

Datorită introducerii screening-ului ecografic în cele trei trimestre ale sarcinii diagnosticul ante-partum de chist citotrofoblastic este posibil şi constituie un indicator pentru încadrarea sarcinii în categoria celor cu risc obstetrical.

Coexistenţa chistului citotrofoblastic cu leziuni vasculare placentare subiacente variabile ca întindere ridică problema prognosticului fetal deoarece poate constitui expresia histologică a unei modificări fiziopatologice induse de o suferinţă maternă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Se prezintă două cazuri la care cu ocazia examinării ecografice în trimestrul II de sarcină s-a diagnosticat existenţa unui chist citotrofoblastic.

Examinarea s-a făcut transabdominal, cu transductor convex cu frecvenţă de 3,5 MHz, la 26 şi, respectiv, 40 de săptămâni de amenoree (în primul caz) şi la 21 de săptămâni (în al doilea caz).

REZULTATE

Cazul 1.

D.A. de 32 de ani, primigestă, este examinată ecografic prima dată la 26 de săptămâni de amenoree.

Se constată prezenţa unui făt viu, sex feminin, cu morfologie şi biometrie normală. Anexele fetale de aspect normal : faldul amniotic de 4,5 cm, placenta cu inserţie fundică, grad de maturitate 1, grosimea de 2,5 cm, cordonul cu inserţie placentară centrală şi inserţie abdominală fetală normală.

Pe suprafaţa fetală a placentei, la 2,5 cm de inserţia funiculară, se evidenţiază o formaţiune cu conţinut anecogen omogen, cu peretele subţire, cu diametrul de 4,8 cm, formă ovoidală (fig.1).

Examinarea în timpul mişcărilor fetale confirmă apartenenţa formaţiunii la placentă. La examinarea în modul Doppler nu se evidenţiază ecouri venoase şi arteriale în conţinutul formaţiunii.

Indicele de rezistenţă (IR) este crescut pentru ambele artere uterine : 0,65 pe partea dreaptă şi 0,72 pe partea stângă.

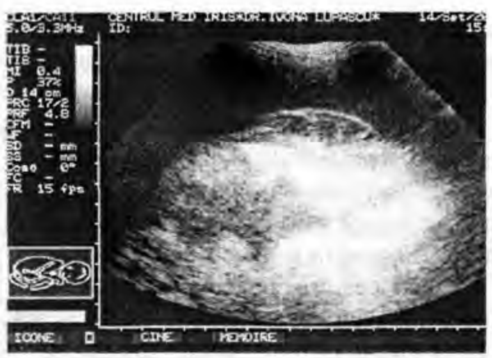


Fig. 1. Aspectul ecografic al chistului citotrofoblastic cu diametrul de 4.8 cm

La 40 de săptămâni de amenoree, ecografic se constată prezenţa unui făt cu biometria în limite normale, inclusiv greutatea (3200 g), cu scorul biofizic 8. Anexele fetale în limite normale : faldul amniotic 6,5 cm, placenta cu grad de maturitate 3, cu grosimea 3,6 cm.

Velocimetria evidenţiază existenţa unei circulare de cordon în eşarfă în jurul trunchiului, IR al arterei ombilicale crescut (0,72) şi IR al arterei cerebrale mijlocii normal cu valoarea raportului cerebro-placentare (I c/p) > 1. Ecografic pe suprafaţa placentei se evidenţiază formaţiunea vizualizată la examenul anterior, cu diametrul de 5 cm şi cu conţinut hipoecogen, discret neomogen.

Naşte prin cezariană un copil de 3300 g cu Apgar 8, fără dificultăţi de acomodare.

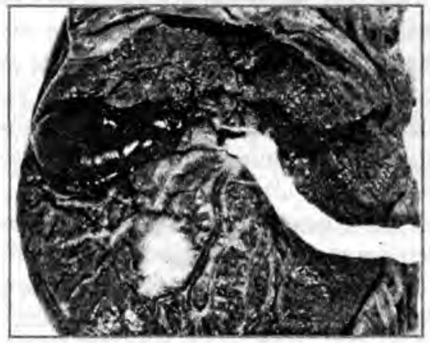


Fig. 2. Aspectul macroscopic al chistului citotrofoblastic situat pe suprafaţa placentei

La examinarea placentei, se constată prezenţa, pe faţa amniotică a placentei, a unei formaţiuni cu diametrul de 5 cm, cu conţinut brun gelatinos (fig. 2).

Examenul histologic al placentei evidenţiază în zona subiacentă chistului o suprafaţă de circa 2 cm cu zone de tromboză arterială (fig. 3) şi numeroase zone de calcificare.

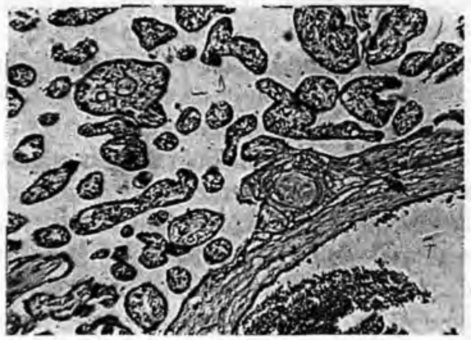


Fig. 3. Aspectul microscopic al placentei. În zona subjacentă chistului citotrofoblastic, o zonă cu tromboză subcorială

Cazul 2.

G.M., 26 ani, este examinată ecografic la 21 de săptămâni de amenoree.

Se constată prezenţa unui făt de sex masculin, morfologie şi biometrie normală. Anexele fetale sunt în limite normale. La examinarea placentei (inserţie pe peretele anterior, grad de maturitate 0, grosime 2,2 cm) la 1 cm de inserţia funiculară, se constată o formaţiune anecogenă, oviodală, cu diametrul de 3,5 cm (fig. 4).

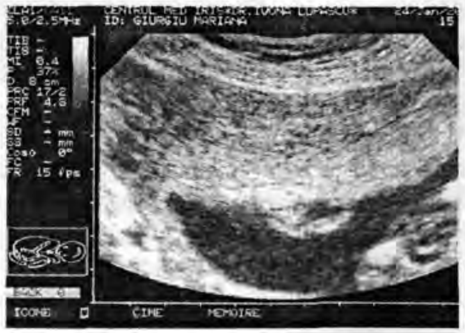


Fig. 4. Aspectul ecografic al chistului citotrofoblastic cu diametrul de 3,5 cm. Formaţiune anecogenă, omogenă

La 26 de săptămâni urmează să se efectueze o nouă examinare, pentru măsurarea IR al arterelor uterine.

DISCUŢII

Examinarea placentei constituie un act necesar deoarece poate prevedea apariţia unor aspecte patologice încă nemanifeste.

În cazurile prezentate s-a evidenţiat din trimestrul II al sarcinii existenţa pe placentă a unui chist citotrofoblastic

În primul caz, deşi clinic nu s-au evidenţiat valori crescute ale tensiunii arteriale leziunile placentare au fost precedate de creşterea IR al arterelor uterine la 26 de săptămâni şi de creşterea IR al arterei ombilicale la termen. Păstrarea valorii supraunitare a I c/p ca expresie a caracterului limitat al leziunilor placentare a fost confirmată de starea bună a nou-născutului.

Chistul citotrofoblastic (chistul placentar adevărat) poate fi situat în profunzimea placentei sau sub membrana amniotică şi conţine un lichid gelatinos.

Frecvenţa este relativ crescută, 10-20% din placentele examinate la termen, dar din cauza taliei în general mici, multe cazuri de chist citotrofoblastic trec neobservate (3).

Patogenia s-ar datora existenţei unor tulburări circulatorii materne cu modificări la nivelul circulaţiei utero-placentare.

Consecinţa la nivel placentar este apariţia unor depozite de fibrină în exces, situate perivilositar. Concomitent apar proliferări citotrofoblastice, datorate probabil hipoxiei şi formarii unor adevărate aglomerări citotrofoblastice extravilositare, cu apariţia unor cavităţi. S-ar forma astfel chişti cu conţinut coloid, cu localizare mai frecventă la nivelul plăcii coriale, la vârful septurilor placentare (1,4).

Macroscopic, localizarea chistului poate fi atât în parenchimul placentar sau pe suprafaţa placentei.

În primul caz are aspectul unei cavităţi rotunde sau ovalare cu conţinut gelatinos (fig. 3). Când este localizat pe placa corială, chistul formează pe suprafaţa placentei o pungă care proemină în cavitatea amniotică (fig. 4).

Ca număr, leziunea poate fi unică sau pot coexista mai mulţi chişti, unul mai mare, ceilalţi de dimensiuni mai mici. Dimensiunile pot ajunge până la 10 cm. Conţinutul lor poate fi bogat în gonadotrofine (2).

Nu au legătură morfologică cu cordonul, dar pot fi situaţi în apropierea inserţiei funiculare (cazul 1).

Microscopia arată totdeauna existenţa unor tromboze subcoriale cu întindere variabilă (fig. 3). Vilozităţile placentare îşi păstrează rapoartele anatomice, depozitele de fibrină sunt amestecate cu o proliferare extravilositară a citotrofoblastului a cărui masiv tinde să formeze chişti cu conţinut gelatinos. Chistul are un perete propriu, înconjurat de un strat citotrofoblastic subţire.

În timpul evoluţiei sarcinii, conţinutul gelatinos al chistului poate suferi o transformare hemoragică, evoluând către depuneri fibrinoide.

Diagnosticul antepartum se face ecografic, în a doua jumătate a sarcinii.

Aspectul ecografic este acela al unei formaţiuni anecogene, cu formă ovală, cu peretele subţire, situată pe suprafaţa placentei, cu diametrul între 1 şi 10 cm (fig. 1).

Datorită conţinutului lichidian poate exista aspectul de întărire posterioară. În cazul remanierii hemoragice, conţinutul este anecogen, omogen în cazul conţinutului gelatinos sau cu zone mixte, anecogene, hipo- şi hiperecogene în interiorul chistului (sânge şi depozit fibrinoid).

Talia chistului creşte puţin în cursul sarcinii şi rămâne constantă în trimestrul III.

Diagnosticul diferenţial se face în timpul sarcinii şi la examenul post-partum al placentei.

Ecografic, diagnosticul diferenţial se face cu :

- corioangiomul placentar-formaţiune anecogenă situată imediat sub placa corială. Este un şunt arterio- venos care, examinat în modul Doppler, conţine semnale arteriale şi venoase ;
- *chist* al cordonului - formaţiune anecogenă sau hipoecogenă : chistul omfalo-mezenteric, chistul mucoid al gelatinei Wharton. Diferenţa se face la mobilizarea uterului când se constată că formaţiunea nu este aderentă la placentă ;
- corioamniotita nodoasă-formaţiune cu ecogenitate crescută ;
- *tumori* ale părţilor moi fetale-hygroma chistică (fig. 5) şi limfangiomul chistic al gâtului, teratomul cervical sau sacro-coccigian (2). Ecogenitatea acestor tumori este heterogenă sau omogenă anecogenă, dimensiunile sunt variabile, iar formaţiunea se mobilizează odată cu fătul.

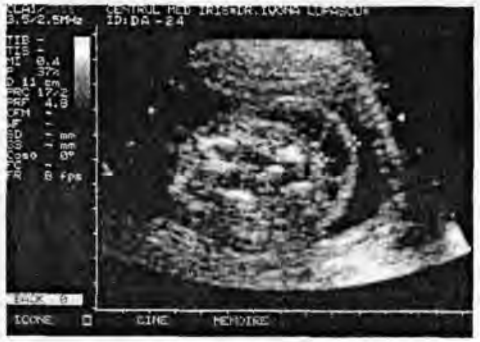


Fig. 5. Hygroma chistică

Post-partum, la examenul macroscopic al placentei, diagnosticul diferenţial se face cu :

- pseudochişti rezultaţi din clivarea amniosului cu includerea de lichid amniotic în timpul naşterii. Conţinutul este seros sau gelatinos. Microscopia nu evidenţiază aspect de citotrofoblast extravilositar ;
- chist vestigial de uracă - de obicei unic, situat la baza inserţiei cordonului pe placentă (5,6).

Diagnosticarea ecografică în cursul sarcinii a chistului citotrofoblastic, mai ales când localizarea formaţiunii este în apropierea inserţiei cordonului constituie un semnal pentru aprofundarea investigaţiilor stării de sănătate a mamei.

Asocierea depunerilor de fibrină în exces şi hiperplazia-hipertrofia citotrofoblastului care preced apariţia chistului citotrofoblastic apar ca urmare a unei hipoxii focalizate în cadrul unei suferinţe materne care poate deveni tardiv manifestă-hipertensiunea indusă de sarcină, diabetul gestaţional.

CONCLUZII

Diagnosticul chistului citotrofoblastic se poate face în trimestrul II de sarcină, în cadrul screening-ului ecografic.

Prezenţa acestui aspect impune monitorizarea sarcinii pentru depistarea precoce a patologiei materne care a determinat modificări ale circulaţiei utero-placentare.

BIBLIOGRAFIE

1. Benirschke K., Driscoll S.G., *The pathology of human placenta*, Ed. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1967, 345.
2. Lupaşcu I., Pătrăşcanu I., Rolul ecografiei în diagnosticul prenatal : faldul nucal, *Rev Med Chir*, 2001, 105, 1, 110.
3. Merger R., Levy J., Melchior J., *Precis d'obstetrique*, Ed.Masson, Paris, 1998, 112-140.
4. Philippe E., La pathogenie non tumorale du placenta, *Arch Ann Path*, 1966, 14, 1121-1127.
5. Philippe E., *Histopathologie placentaire*, Ed. Masson, Paris, 1974, 245-280.
6. Philippe E., Dellenbach P., Maladie du chorion. Examen du placenta en salle d'accouchement, *Encycl Med Chir, Obstetrique*, 1975, 5070, C^{15}, 6-11.
7. Philippe E., Examen pratique du placenta et du foetus en salle d'accouchement et au laboratoire, *Encycl Med Chir, Obstetrique*, 1990, 5070, C^{20} et C^{30}.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

TEHNICI ŞI METODE

AUTOMATIC EVALUATION OF NEURO-MOTOR DISORDER USING IMAGE ANALYSIS OF HANDWRITING

H. Costin, Cr. Rotariu
University of Medicine and Pharmacy „Gr.T. Popa" Iaşi
Faculty of Medical Bioengineering
Medical Electronics Department

AUTOMATIC EVALUATION OF NEURO-MOTOR DISORDER USING IMAGE ANALYSIS OF HANDWRITING (Abstract): Early diagnosis of many diseases assures in most cases therapeutic success. The relative great occurrence of neurological diseases that imply a neuro-motor disorder, like Parkinson or Parkinson-like syndromes, have determined us to introduce *a method for objective assessment* of the stage of that illness. **Method:** in its essence, our method is based on the automatic processing and analysis of the image of the handwritten script belonging to a candidate of that disease. The method separates handwritten text into various segments. Different geometric features, like size, shape and orientation, belonging to clinical Parkinsonians and control (healthy) subjects, are then statistically estimated and analyzed. **Results:** we used handwriting samples from 11 Parkinsonians aged 42 to 73 years, screened by neurologists and psychiatrists. Horizontal and vertical size, as well as mean segment length, were smaller for Parkinsonians than for controls (2.6 mm vs. 3.1 mm for segment length). The same relation was observed for the standard deviation of segment length (56% vs. 68%), this demonstrating that pre-clinical Parkinsonians write more *discontinuously* than healthy subjects, with less modulation (difference) between different strokes. The loop area had a mean value sensible lower than for controls (1.6 mm^2 vs. 2.2 mm^2), this confirming the general remark of micrographical character of Parkinsonians' handwriting. **Conclusions.** In general, it was not observed a significant correlation between the values of selected features and the age of ill subjects, many years before the clinical diagnosis of their tremor. Yet, for 37% of the subjects, significant differences (about 20%) of features values were detected 5-6 years prior clinical manifestations. **Key words:** PARKINSON DISEASE, IMAGE PROCESSING, HANDWRITING ANALYSIS.

INTRODUCTION

It is well known that early diagnosis of many diseases assures in most cases therapeutic success. The relative great occurrence of neurological diseases that imply a neuro-motor disorder, like Parkinson or Parkinson-like syndromes, as well as their related risk factors, have determined us to introduce *a method for objective assessment* of the stage of that illness.

In its essence, our method is based on the automatic processing and analysis of the image of the handwritten script belonging to a candidate suffering of that disease. Beforehand the handwriting of clinically established Parkinsonians is statistically characterized and analyzed, as well as their handwritten script during the early stages of the disease. For subjects dealing with a great risk factor, their handwriting will be analyzed by using an appropriate form and relevant graphic information. The result will be expressed as a prognostic (risk degree to contact that illness).

Another branch of our research refers to the possibility of objective characterization

of the *degree of medical rehabilitation* proceeded from accidents, physical traumas, rheumatological or other clinical therapies. Other issues dealing with this topic may be found in (5), (6), (7). Today the involved assessment that relies on paraclinical explorations is in many cases at most a qualitative one. Our method allows a precise expression of locomotor handicap and will act as an important instrument of analysis in *medicine of labor*, in *rehabilitation and occupational medicine*.

MATERIALS AND METHODS

In order to extract geometric features having relevance for our study, the following steps are necessary:

(1) scanning of handwritten text with 256 gray levels;
(2) binarization;
(3) filtering;
(4) thinning of the handwritten text;
(5) segmentation of words for end points, fork points and loops detection;
(6) removal of entities extracted at step (5), i.e. segments achieving;
(7) features extraction for each segment.
(8) statistical calculus for each detected feature.

Scanning is performed by using an optical scanner and a resolution of 300 dpi (Figure 1). The histogram of the obtained image is bimodal (has two peaks), as we have a dark area (handwriting) on a near white background.

The *binarization* (step 2), i.e. the obtaining of only black and white levels, is then achieved by using an automatic procedure for threshold computation that uses the already computed histogram (1).

The result is a noisy image which must be *filtered* using, e.g., a (3x3) window median filter exploring the whole image (step 3). The obtained image is clean and has no artifacts (Figure 2).

Then, a *line thinning algorithm* has to be performed in order to obtain the so-called „skeleton" of the object image (Figure 3), which is a one-pixel width handwritten text and concentrates the essential topological information of the pattern that we analyze (step 4). There are many thinning algorithms, either sequential or parallel, based on different approaches (3,4).

The *segmentation* step (5) divides the thinned text into strings of connected pixels, which are delimited by special points: *end pixels* and *intersection (fork) pixels* (Figure 4). The definitions for these important points are: an end pixel is a dark pixel having only one other dark pixel, while a fork point is a dark pixel connected to at least three dark pixels. Thus, one may define and compute *non-crossing strokes* and *loops* (closed traces) of the handwriting (Figure 5). Then, (step 6), the end pixels, fork pixels and loops are removed in order to *extract the segments* of handwriting (Figure 6).

Then, *features extraction* stage has to detect and compute handwriting-specific characteristics. These features have strong structural information and differ essentially from the general features extraction and selection methods (e.g., see (4)). For each segment the following features were selected and computed (step 7):

1. *segment length*, i.e. its number of pixels;
2. *segment width* - the average width of the trace before thinning;
3. *normalized horizontal / vertical size*, computed from the minimum and maximum horizontal / vertical pixels position; normalization is obtained by dividing by the segment length;
4. *normalized loop area*, i.e. the square root of the area divided by the segment length;
5. *normalized archedness*, that is the ratio between the squared root of the area enclosed by a segment and the line connecting its start and end pixel, and the segment length; positive archedness

defines an *arcade*, and negative archedness means a *garland*.

The normalization yields features independent of the segment size.

Finally, statistical measurements of extracted features were performed (step 8). In this way, a fragment of handwriting may be globally characterized by the *mean features* computed by using all its segments. Another statistical measure, per feature, is the *relative standard deviation* across all segments (standard deviation divided by the mean), which also provides a scale-free measure of the handwriting modulation. The *frequencies of occurrence of loops*, *arcades* and *garlands*, i.e. their number divided by the total number of segments, are another useful statistical features for our study.

RESULTS

We used handwriting samples from 11 Parkinsonians aged 42 to 73 years, screened by neurologists and psychiatrists at the University Hospital in Iasi. Their handwritten samples dated 6 to 16 years before to the clinical diagnosis of Parkinson's disease. The 15 healthy elderly control subjects were requested to give handwriting samples when they were aged 22 to 56 years, with almost the same distribution as Parkinsonians'. Two lines of handscript per subject were used, that means an average of 66 letters. Also, a special form containing lower and upper case letters and numerals was filled in by all subjects.

There are some general impairments found in clinical Parkinsonians' handwriting (5), (8): variable baseline, small strokes with variable shape (sharp, less round, often down and overlapping strokes, discontinuous, backward slanted and steep strokes), ornaments and infrequent archedness.

Referring to our study, one may formulate the following hypotheses dealing with geometric and statistical features of pre-clinical Parkinsonian handwriting: (1) smaller normalized horizontal and vertical size; (2) smaller component (segment) length; (3) larger slant size; (4) smaller normalized archedness; (5) smaller garland and arcade occurrences; (6) smaller standard deviation of component length; (7) greater standard deviation of normalized area of arcades and garlands.

The statistical analysis showed significant differences between Parkinsonians and normal subjects. Thus, horizontal and vertical size, as well as mean segment length, were smaller for Parkinsonians than for controls (2.6 mm vs. 3.1 mm for segment length). The same relation was observed for the standard deviation of segment length (56% vs. 68%), this demonstrating that pre-clinical Parkinsonians write more *discontinuously* than healthy subjects, with less modulation between different strokes. This interpretation of discontinuity comes from the relative constant size of vertical segments belonging to the two groups. As to loops, arcades and garlands, the lower frequency of their occurrence argued hypothesis (5) (9%, 18%, 14% respectively, from the number of segments). The loops area (1.6 mm^2) had a mean value of pixels sensible lower than for controls (2.2 mm^2), this confirming the general remark of micrographical character of Parkinsonians' handwriting.

In general, it was not observed a significant correlation between the values of selected features and the age of ill subjects, many years before the clinical diagnosis of their tremor. Yet, for 37% of the subjects, significant differences (about 20%) of features values were detected 5-6 years prior clinical manifestations. This aspect is probably due to the variability of neuro-muscular control between individuals, and of course to the relative small number of handwriting samples we used.

We used for experiments a Pentium PC and an image processing software, IMAG, developed with special routines for this application, written in C programming language.

CONCLUSIONS

Reliable geometric and statistical features may very well characterize Parkinsonians' handwriting movement control, as shown, and may unambiguously reveal, in an early infraclinical stage, the evolution of their illness.

Our study verifies some characteristics of persons having tremor problems, and expressed in a linguistic manner by neurologists, psychiatrists and graphologists: variable baseline, micrographia, smaller strokes with variable shape (sharp, less round, often down and overlapping strokes; backward slanted, discontinuous, and steep strokes), ornaments and infrequent archedness, reduced modulation (differences) of stroke size. These features are robust, i.e. they are independent of writer's style or the meaning of the text.

A direct application of our research refers to the objective characterization of a *degree of medical rehabilitation* proceeded from accidents, physical traumas, rheumatological or clinical therapies. Our method allows a precise expression of locomotor handicap and will act as an important instrument of analysis in *medicine of labor,* in *rehabilitation* and *occupational medicine*. The research will be embedded in a software system dedicated to the medical rehabilitation.

Cognitive and behavioral sciences (neuropsychology, experimental psychology, psychiatry a.s.o.) may find in handwritten script analysis a very strong tool for underlying specific pathological phenomena, known generally speaking as „psycho-motor slowness".

Psychiatrists need such an evaluation system for the assessment of lateral effects of the neuroleptical drugs.

Our system may be extended to applications in *graphology*, in order to characterize humans' personality.

A different aspect of the proposed research is dealing with the *biomechanics of handwriting*, i.e. with the modeling of this phenomenon not enough explained till today.

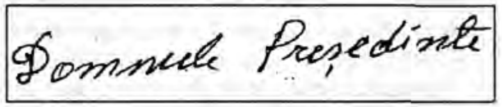


Figure 1. A sample of a scanned handwritten text

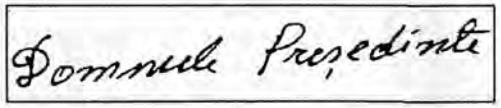


Figure 2. The image after noise filtering and binarization

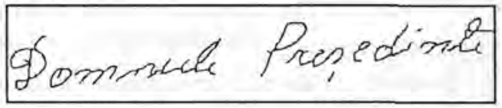


Figure 3. The same image with thinned handwritten text

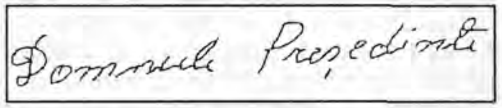


Figure 4. The detection of end and fork points

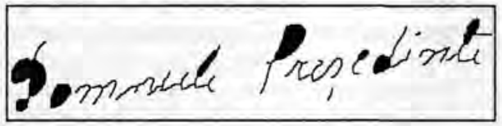


Figure 5. Loops identification

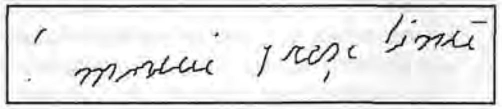


Figure 6. The text after loops, end and fork points removal. Segments detection

REFERENCES

1. Costin H.N., Ciobanu A., Rusu I., Fingerprint identification system using neural network approach, *Advances in Modeling and Analysis*, B, 1995, 36 (2), 21-27.
2. Costin H.N., Ciobanu A., Handwriting recognition system and its use in preclinical investigations of neuro-muscular diseases, *Proc. of 8-th IMEKO Conference on Biomedical Measurement and Instrumentation*, Dubrovnik, Croatia, 1998, 3, 58-61.
3. Lam L. et al., Thinning methodologies - a comprehensive survey, *IEEE Trans. on PAMI*, 1992, 14 (9), 869-885.
4. Pratt W.K., *Digital Image Processing*, 2nd Ed., John Wiley & Sons Inc., New York, 1991.
5. Simner M.L., Leedham C.G., Thomasen A.J.W.M., The drawing of angular figures in Parkinson's disease patients: preliminary report. in : *Handwriting and Drawing Research*, M.L. Simner, C.G. Leedham, A.J.W.M. Thomasen (Eds.), IOS Press, Amsterdam, 1996, 251-164.
6. Ştefanache F. et al., Micro-cognitive deficits in Parkinson's disease, *Rev Med Chir*, 2000, 104 (1), 59-63.
7. Teodorescu H.-N., Kandel A., et al., Fuzzy methods of fusing classic and chaotic numerical parameters in a hand tremor rehabilitation system, *Proc. of IIZUKA '98 Conf. on Soft Computing*, 1998, 375-379.
8. Teulings H.L., Stelmach G.E., Simulation of impairment of force amplitude and force timing in Parkinsonian handwriting, In: *Tutorials in motor behaviour II*, Stelmach G.E., Requin J. (Eds.), Ed. North-Holland, Amsterdam, 1992, 425-442.

NOUTATE

INFECŢIA CU *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* INTRAMONOCITARĂ ESTE REFRACTARĂ LA TERAPIA CU ANTIBIOTICE

Descoperirea bacteriei intracelulare *Chlamydia pneumoniae* la nivelul plăcii ateromatoase a iniţiat studii largi privind terapia antimicrobiană în boala coronariană. Conceptul de bază că terapia cu antibiotice poate preveni şi elimina infecţia la nivel vascular a fost evaluat prin studii *in vitro* şi *in vivo*, examinându-se sensibilitatea *C. pneumoniae* din monocitele umane circulante, care transportă bacteria de la nivelul tractului respirator la peretele vascular. Studiul a fost efectuat pe doi voluntari sănătoşi de la care au fost recoltate monocite sangvine (CD14+) înainte şi după tratament oral cu azitromicină sau rifampin; ulterior, monocitele au fost inoculate cu o tulpină de *C. pneumoniae* vasculară şi cultivate în prezenţa antibioticului respectiv. Progresul infecţiei şi viabilitatea chlamydiei au fost evaluate prin markeri imuni şi detectarea cu ajutorul ARNm. Monocitele circulante provenite de la pacienţi supuşi tratamentului cu azitromicină pentru boală coronariană au fost examinate cu ajutorul culturilor celulare pentru infecţia cu *C. pneumoniae*. Antibioticele nu inhibă ciclul de dezvoltare al chlamydiei în interiorul monocitelor, microscopia electronică evidenţiind prezenţa incluziilor chlamydiene. Reacţia de polimerizare în lanţ cu reverstranscriptază a demonstrat sinteza continuă de ARNm chlamydian timp de 10 zile, fără ca monocitele să fie lizate. Prezenţa *in vivo* a agentului patogen viabil neeliminat prin terapia cu azitromicină a fost dovedită prin cultura *C. pneumoniae* intramonocitare obţinută de la cei doi pacienţi cu boală coronariană. În concluzie, *C. pneumoniae* utilizează monocitele ca sistem de transport în diseminarea sistemică, determinând o stare de infecţie persistentă, care nu poate fi rezolvată prin terapie antichlamydiană. Prevenţia infecţiei vasculare prin tratamentul specific antichlamydian ridică anumite probleme : monocitele circulante care sunt sisteme de transport pentru agentul patogen cu sensibilitate redusă la antibioticoterapie ar putea iniţia reinfecţia sau ar promova ateroscleroza prin eliberare de mediatori ai inflamaţiei. (Gieffers J., Fullgraf H., Jahn J. et al., *Chlamydia pneumoniae* infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment, *Circulation*, 2001, 103, 351-356)

Alina-Mihaela Manole

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2001 - vol. 105, nr. 2

ASPECTE TEHNOLOGICE PRIVIND SUPRAFEŢELE DEFLECTOARE ALE APARATELOR GNATOPROTETICE CONJUNCTE

C.P.P. Neumann, Monica Tatarciuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Catedra de Tehnologie a Protezelor Dentare

TECHNOLOGIC ASPECTS OF CONJUNCT GNATOPROTETIC DEVICES DEFLECTOR SURFACES (Abstract): The dentoperiodontal relationship has been thoronghly investigated, especially the junction between tooth, gingival and fixed prosthodontic appliance : crowns and bridges. Once the wax-up stage is reached, it is useful to divide this problem into three parts : wax treatment, waxing technique and creation margin and contour. The ideal contour should be on the zero axis. An increase in the vestibular direction will produce a vertical angle with positive contour (vertical overcontour). An inclination in the opposite direction will produce a negative vertical countour angle (vertical undercontour).The reproduction will provide the possibility of obtaining a mechanical marginal fit of high precision. **Key words**: MARGINAL FIT, IMPROVED ADAPTATION, FIXED RESTORATION

În ultima perioadă, medicina în general şi stomatologia în particular, a căpătat puternice accente preventive. Deşi prin profilul său gnatoprotetica se ocupă cu precădere de tratamentul prin substituire de ţesuturi şi organe, ultimele decenii au desemnat-o ca participantă activă la prevenirea îmbolnăvirilor prin maladii stomatologice.

O problemă deosebită cu urmări preventive o reprezintă şi profilaxia biomecanică a parodonţiului organelor odonto-parodontale restante din edentaţia parţială (1, 2).

În tehnologia de executare a aparatelor gnatoprotetice conjuncte se impune individualizarea designului reliefului şi la feţele axiale.

Se impune realizarea cu discernământ a „contururilor de protecţie" - convexe şi a „contururilor de stimulare" - concave care să favorizeze masajul muscular în condiţiile asigurării echilibrului interacţiunii chingilor musculare care delimitează culoarul dentar.

Calitatea ocluziei în dentaţia permanentă este dependentă de echilibrul dento-alveolar şi maxilar cu capsula funcţională reprezentată de musculatura intra- şi extraorală (3).

Prevenirea dezechilibrelor funcţionale şi ocluzale pot fi atribuite şi corectei modelări laterale a aparatelor gnatoprotetice în condiţiile unei ireproşabile modelări ocluzale funcţionale.

Se contribuie astfel şi la prevenirea patologiei parodontale favorizată de diminuarea sau perturbarea efectului deflector în cazul suprafeţelor deflectoare incorect realizate, cu convexitatea în sens cervico-ocluzal insuficientă ori amplasată eronat, de absenţa stimulării funcţionale a ţesuturilor marginii libere a gingiei prin împiedicarea masajului muscular a zonei coletare, de acumulare de placă bacteriană şi de dificultatea de aplicare a modalităţilor de igienă, în cazul exagerării, supradimensionării în sens cervico-ocluzal şi mezio-distal a convexităţilor feţelor vestibulare şi orale ale aparatelor gnatoprotetice conjuncte.

Apariţia furcaţiilor cere ca suprafeţele expuse ale rădăcinii să fie acoperite, prin urmărirea contururilor rădăcinilor, realizându-se contururi de protecţie, deflectoare, distincte.

Realizarea curburilor optime a suprafeţelor deflectoare, a contururilor de protecţie, convexe şi a concavităţilor care realizează suprafeţe deflectoare care stimulează masajul atât al zonei coletare cât şi al papilelor interdentare, masaj muscular care împiedică acumularea de resturi triturate, a detritusului în aria sulculară a zonei de emergenţă, reduce acumularea de placă dentară.

Relieful macroscopic al feţelor axiale coronare dentare este secondat suparfeţei deflectoare ce realizează un microrelief reprezentat de caneluri care conduc către conturul de stimulare ori de protecţie şi realizează un efect deflector al lichidului bucal şi al micilor particule triturate, împiedicând impactul în zona de sub aria de contact (punctul, linia de contact) interdentar.

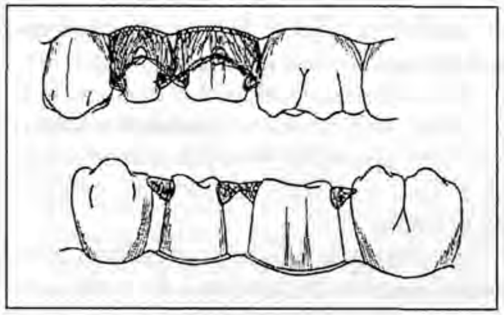


Fig.1. Conurile din ceară specială pentru turnare aplicate pe modelele bonturilor coronare, pe feţele aproximale, mai spre vestibular pentru ca machetele coroanelor de acoperire să aibă punctele de contact corecte

Relieful feţelor axiale poate fi modelat funcţional prin metoda adiţiei de ceară pe feţele proximale, vestibulare şi orale, tehnica de modelare pentru realizarea conturului optim şi a ariei de contact introdusă de MOTSCH şi KOBES 4 (Gottingen) asociată modelării ocluzale funcţionale. Pentru modelarea zonei cervicale „de emergenţă" se recomandă utilizarea cerurilor de modelat dure şi extradure, cu coeficient redus de contracţie şi fără elasticitate remanentă, pentru a se evita deformarea machetei, a conturului deflector şi a adaptării cervicale, transversale şi axiale.

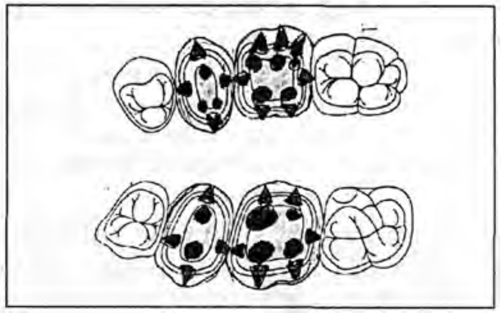


Fig. 2. Conurile din ceară pentru machetarea prin adiţie amplasate nu numai pe feţele ocluzale ci şi pe feţele axiale ale modelelor bonturilor coronare, pentru realizarea unui relief ocluzal şi lateral parodontoprotectiv

Metoda poate fi utilizată şi în cazul realizării machetei componentei componentei fizionomice ceramice - tehnica DROGE (Presskeramic), ori a microprotezelor din vitroceramică - tehnica EMPRESS. În cazul componentei ceramice a coroanelor, punţilor metalo-ceramice, relieful în sens cervico-ocluzal şi în sens mezio-distal poate fi corectat înainte de aplicarea glazurii, în urma controlului intraoral, prin şlefuirea ceramicii din stratul de „dentină" ori prin adaos, care poate fi efectuat şi cu mase ceramice de efect cromatic.

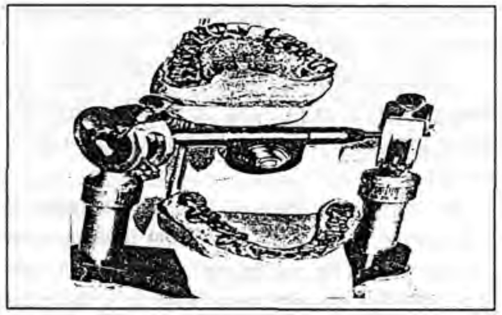


Fig. 3. Machetele elementelor de agregare ale punţii mandibulare machetată funcţional ocluzal şi parodontoprotectiv lateral, din ceară specială pentru turnare „Gusswachs"

Prelucrarea şi lustruirea mecanică a suprafeţelor aparatelor gnatoprotetice conjuncte, a marginilor elementelor de agregare în contact cu aria sulculară şi a suprafeţelor de contact a corpului de punte, are o deosebită importanţă pentru prevenirea iritaţiei mecanice, pentru asigurarea pasivităţii, pentru evitarea coroziunii şi pentru menţinerea unei bune igiene orale. Lustruirea electrochimică poate perfecta lustruirea mecanică, asigurând o „înnobilare" şi a suprafeţelor aparatelor gnatoprotetice realizate din aliaje nenobile pe bază de Fe-Cr-Ni, Cr-Ni, Cr-Co. Aceasta se produce ca urmare a formării pe suprafaţa pieselor lustruite electrochimic a unei pelicule de oxid, care asigură o pasivitate anodică, ca urmare a chemisorbţiei iniţiale a oxigenului pe suprafaţa echipotenţială obţinută prin dizolvare anodică (5).

Deoarece lustruirea mecanică şi chiar perfectarea ei prin lustruire electrochimică nu reuşesc o planare perfectă rămânând caneluri datorate granulaţiilor mari ale pietrelor abrazive utilizate în prima etapă, sugerăm ca această prelucrare să se facă în sensul canelurilor deflectoare observate pe suprafeţele feţelor axiale ale coroanelor dentare naturale.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlui V., Profilaxia parodontală în tratamentul gnatoprotetic conjunct, *Culegere de probleme de stomatologie infantilă*, Bucureşti, 1990, 139-142.
2. Burlui V.,*Gnatologie*, Ed. Apollonia, Iaşi, 2000.
3. Dorobăţ V., *Ortodonţie*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1991.
4. Kobes L.W.R., Die mandibuläre Äquilibrierung des Luckengebisses, *Dtsch Zahnärztl* Z, 22, 1967, 1303-1308.
5. Neumann C.P.P., *Puntea dentară la tineri*, Ed. Junimea, Iaşi, 1997, 120-127, 215-220.

NOUTATE

IMUNOGLOBULINELE ADMINISTRATE INTRAVENOS NU AU EFECT ÎN FEBRA ACUTĂ REUMATISMALĂ

Febra acută reumatismală (FAR) rămâne principala cauză de boală cardiacă dobândită la copiii din întreaga lume. Nici un agent terapeutic nu a reuşit să stopeze debutul clinic al bolii acute. Mecanismele imunologice par să fie implicate în patogeneza FAR. Imunoglobulinele cu administrare intravenoasă (IGiv) ar putea aduce beneficii în tratamentul leziunilor cardiace considerate de natură autoimună? Autorii studiului au investigat dacă IGiv modifică istoria naturală a FAR prin limitarea extinderii şi severităţii carditei reumatismale. Studiul de tip prospectiv, randomizat, dublu-orb a evaluat terapia cu IGiv la pacienţii aflaţi la primul episod de febră reumatică. Pacienţii au primit doze de 1 g/kg IGiv în zilele 1 şi 2 şi 0,4 g/kg în zilele 14 şi 28 şi, respectiv, placebo. Evaluarea clinică, de laborator şi ecocardiografică a fost făcută la 0, 2, 4, 6, 26 şi 52 de săptămâni. S-a constatat că din cei 59 de pacienţi trataţi, 39 au dezvoltat cardită (4 cu forme subclinice) şi/sau poliartrită migratorie (n=39). Nu au fost diferenţe semnificative între cele două grupuri privind rata de normalizare a VSH sau a proteinei C reactive, prin evaluarea la 6 săptămâni. Ecocardiografic, 59% din pacienţii supuşi terapiei cu IGiv şi 69% din grupul de control au prezentat cardită. La 1 an, 41% din grupul supus tratamentului şi 50% din grupul martor au dezvoltat cardită. În concluzie: administrarea de IGIV în febra reumatismală nu prezintă un efect protectiv semnificativ în parametrii clinici, de laborator şi ecocardiografici specifici procesului bolii în următoarele 12 luni de la puseul de FAR. (Voss L.M., Wilson N. J., Neutze J. M. et al, Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever, *Circulation*, 2001, 103, 401-406)

Alina-Mihaela Manole

RECENZIE

TERAPEUTICA
MEDICALA

TERAPEUTICA MEDICALĂ

Gabriel Ungureanu, Maria Covic
Ed. POLIROM, Iaşi, 2000
ISBN 973-683-569-3

„Terapeutica Medicală" elaborată de Prof. dr. Gabriel Ungureanu şi Prof. dr. Maria Covic, ediţia I (1993) s-a bucurat de o bună primire şi un deosebit succes, epuizându-se la scurt timp după apariţie. Acum este prezentată lumii medicale cea de a doua ediţie, amplu revizuită şi completată cu achiziţiile cele mai recente ale cercetării ştiinţifice şi practicii medicale. Autorii au adăugat noi capitole importante pentru practician, precum sindromul de detresă respiratorie a adultului, patologia oncologică curentă, dezechilibrele hidroelectrolitice şi acido-bazice.

O menţiune specială merită introducerea, în premieră, a unui capitol de terapie genică - domeniu de avangardă deosebit de *promiţător*- precum şi prezentarea unor probleme de etică a actului terapeutic, capitol menit să sublinieze încă o dată marile responsabilităţi ale actului medical. Aceste responsabilităţi se amplifică mereu, acum când medicul dispune de mijloace cu ajutorul cărora poate înfăptui adevărate „minuni", dacă le foloseşte corect şi în cunoştinţă de cauză, dar totodată poate aduce prejudicii considerabile, pe care medicina de altă dată nu le putea provoca, dacă le va folosi neadecvat.

Suntem convinşi că şi acestă nouă ediţie se va bucura de aceeaşi bună primire, căci lucrarea posedă virtuţi şi calităţi care o deosebesc evident de lucrări similare. Astfel fiecare capitol cuprinde noţiunile fundamentale de etiopatogenie, criteriile de diagnostic, de stadializare si severitate precum şi formele clinice de boală, noţiuni care permit un diagnostic cât mai precis şi, în consecinţă, un tratament cât mai individualizat. Pornind de la această premiză şi cunoscând modul de acţiune al medicamentelor aflate la dispoziţie, ca şi a întregului arsenal terapeutic nemedicamentos, medicul poate face un plan terapeutic corect, adecvat fiecărui caz în parte, având mereu prezent în minte faptul că noi tratăm bolnavi, nu boli. Neprocedând în acest fel, medicul se va întruchipa în figura mitologică a vindecătorului indian care, legat la ochi, loveşte cu bastonul la voia întâmplării fie boala, fie bolnavul.

Suntem convinşi că dacă în lumea reală nu există doi indivizi identici, cu atât mai puţin ar putea exista doi bolnavi identici.

În prezentarea tratamentului medicamentos, lucrarea are meritul de a permite orientarea medicului în avalanşa de medicamente care inundă piaţa, medicamente prezentate adesea agresiv, cu ajutorul celor mai sofisticate metode comerciale. Una din marile provocări ale secolului nostru este opţiunea. Sub acest aspect, autorii şi toţi colaboratorii acestui tratat aduc nu numai o temeinică documentare bibliografică, dar şi o bogată experienţă clinică, fiecare pe domeniul său de activitate, informaţia oferită permiţând orientarea medicului practician într-un adevărat hăţiş de probleme.

Lucrarea reprezintă un valoros îndreptar terapeutic util în egală măsură începătorului în „arta vindecării", cât şi medicului practician cu experienţă, vizând atât medicul de familie, pe umerii căruia se găseşte cea mai mare pondere a asistenţei medicale a populaţiei, cât şi medicul specialist din ambulator sau spital.

Suntem convinşi că noile progrese în domeniul cunoaşterii şi practicii medicale vor face necesară apariţia de noi ediţii ale acestei lucrări care se va impune ca o prezenţă constantă în literatura medicală din toată ţara.

Prof. dr. Victor Tacu

TEZE DE DOCTORAT

MENINGITE PURULENTE. ACTUALITĂŢI TERAPEUTICE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Ştefan M. Dimitriu
Doctorand : Doina Carmen Corcaci

Din numărul mare de probleme ce le implică meningitele purulente, lucrarea prezintă cel mai important aspect prin implicaţiile sale - terapia. propunându-şi un ţel ambiţios - prezentarea actualităţilor legate de aceasta pe plan mondial şi local.

Prima parte este formată din 11 capitole şi cuprinde datele generale noi teoretice privind meningitele purulente din perspectiva etiologiei, fiziopatogeniei, epidemiologiei, terapiei şi profilaxiei acestora.

Sunt trecute în revistă etiologia meningitelor purulente, cu accent asupra microbiologiei şi caracterizării bacteriologice generale a germenilor cel mai des implicaţi, consideraţii anatomice şi de ordin general, aspectele noi fiziopatogenice, factorii predispozanţi ce ţin de gazdă în apariţia acestora, epidemiologia actuală a meningitelor bacteriene, mai ales a meningitei meningococice şi cu pneumococ. Succint sunt prezentate complicaţiile, ca ultimele capitole să se refere pe larg la terapia etiotropă, precum şi a controversatei probleme a corticoterapiei în meningitele purulente.

A doua parte este contribuţia personală a doctorandei şi prezintă rezultatele unui studiu pe o perioadă de 15 ani a meningitelor purulente, internate în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi, totalizând un număr de 1.461 cazuri, prezentate pe parcursul a 200 de pagini.

Se analizează, după etiologie, în ordinea descrescătoare a frecvenţei, meningitele bacteriene întâlnite în perioada intervalului studiat. Spaţiul temporal a fost divizat în perioade de 5 ani, care corespund unui dat istoric şi care împarte perioada studiată în perioade numite clasică, de tranziţie şi modernă. Conform datelor autoarei, se observă virajul spre o antibioterapie modernă, cu utilizarea de noi molecule, păstrând caracteristicile specifice circulaţiei suşelor pentru fiecare etiologie. Astfel, pentru zona Iaşi nu s-au observat meningococi cu sensibilitate intermediară la Penicilina G, ci numai suşe de pneumococ izolate din l.c.r. la care sensibilitatea la betalactamine a fost modificată.

Au fost prezentate toate corelaţiile semnificative statistic în două sisteme matematice de studiu, care au condus şi la concluzia demonstrată matematic a superiorităţii terapiei actuale etiotrope şi fiziopatogenice, prin ameliorarea semnificativă statistic a unor parametri importanţi ca : numărul de zile de normalizare a constantelor l.c.r., numărul de zile de internare şi durata terapiei ce s-au scurtat semnificativ, indiferent de etiologie la lotul prospectiv al anului 1998 faţă de lotul retrospectiv 1984.

Considerăm că alegerea celor două loturi a fost judicios făcută şi a cuprinse meningite cu etiologie neprecizată, cât şi meningita stafilococică primară, acele meningite care ridică cele mai importante şi dificile probleme de terapie.

Capitolul IX, de discuţii şi concluzii, este alcătuit după cerinţele standard internaţionale, cu o primă parte de discuţii generale privind farmacologia clinică pentru cele mai frecvente antibiotice folosite şi discuţiile privind impresionantul lot studiat.

Concluziile sunt clar şi logic formulate, studiul a beneficiat de o iconografie vastă şi trimiteri la o bibliografie de actualitate (peste 600 de titluri).

Luând în considerare că cercetarea este prima din ţară în domeniul eficienţei antibioticelor moderne şi pe un lot de peste 1.400 de cazuri şi cuprinde o apreciere retroprospectivă, se pot concluziona ca pertinente ideile şi indicaţiile terapeutice ce se degajă din acest studiu.

INFLUENŢA TRATAMENTULUI RECUPERATOR COMPLEX ASUPRA PERFORMANŢEI CONTRACTILE A VENTRICULULUI STÂNG ŞI A CAPACITĂŢII DE EFORT LA BOLNAVI CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ DE ETIOLOGIE ISCHEMICĂ

Doctorand : Dr. Magda Mitu
Îndrumător : Prof. Dr. George-Ioan Pandele

Abordarea acestui subiect se bazează pe noile concepte, fundamentate pe criterii ştiinţifice obiective, care demonstrează că exerciţiul fizic moderat la pacienţi cu insuficienţă cardiacă este indicat, nu este periculos şi aduce beneficii sub aspectul corecţiei factorilor de risc cardio-vascular, al creşterii capacităţii de effort şi al condiţiei psihice.

Partea teoretică a tezei dezvoltă, prin prisma achiziţiilor recente ştiinţifice, fiziopatologia, diagnosticul şi mijloacele de reabilitare în insuficienţa cardiacă de cauză ischemică, acest ultim capitol dezvoltând, alături de terapia medicamentoasă actuală, recomandările şi modul de prescriere a efortului fizic.

Cercetarea personală a avut ca obiectiv final definirea locului şi rolului recuperării fizice în strategia tratamentului insuficienţei cardiace. Au fost incluşi 189 pacienţi cu cardiopatie ischemică cronică, cu sau fără infarct miocardic în antecedente. Bolnavii au fost analizaţi după un protocol ce a cuprins evaluarea factorilor de risc cardio--vascular, examenul clinic, explorări biochimice adresat metabolismului lipidic şi glucidic, ecocardiografia (funcţia sistolică şi diastolică), testare la efort la cicloergometru, tratamentul medicamentos şi urmărirea antrenamentului fizic. Rezultatele au fost interpretate şi analizate statistic.

Rezultatele arată prevalenţa crescută a cardiopatiei coronariene la sexul masculin, în mediul urban ; circa 1/2 au avut în antecedente un infarct miocardic ; 11% au perzentat tablou de insuficienţă cardiacă congestivă. Dintre factorii de risc, au dominat hipercolesterolemia şi hipertensiunea arterială. Dispneea este simptomul care se corelează cel mai bine cu severitatea insuficienţei cardiace. Capacitatea de efort apreciată prin testarea de efort la cicloergometru, nu se corelează cu gradul alterării fracţiei de ejecţie. Pacienţii cu infarct în antecedente sunt mai tineri şi asociază cu precădere tulburări segmentare de contracţie, comparativ cu cei cu cardiomiopatie ischemică, la care, alături de alterarea difuză a contracţiei, coexistă disfuncţie diastolică. Disfuncţia diastolică este apanajul vârstei mai înaintate şi a trecutului de hipertensiune arterială ; prezenţa ei limitează semnificativ capacitatea de efort. La sexul feminin, insuficienţa cardiacă ischemică apare la vârstă mai mare ; evoluţia ei este frecvent mai severă, iar decompensările mai frecvente.

Un lot de 74 pacienţi a beneficiat, alături de terapia convenţională, de program de exerciţiu fizic supravegheat, la o intensitate de 60-80% din frecvenţa cardiacă maximă de la testarea de efort. Sub influenţa antrenamentului, durata efortului, frecvenţa cardiacă şi tensiunea arterială au diminuat semnificativ, indicând ameliorarea importantă a capacităţii de efort.

Deşi a cuprins un număr limitat de pacienţi (17), recuperarea fizică pe termen lung (11 ± 6 luni) a fost evident benefică : a realizat menţinerea unei capacităţi funcţionale relativ stabile, a diminuat nivelele serice ale colesterolului şi a arătat o tendinţă de ameliorare a fracţiei de ejecţie şi a altor parametri ecocardiografici.

În concluzie, recuperarea fizcă, corect indicată şi supravegheată, are efecte benefice în evoluţia pacienţilor cu insuficienţă cardiacă şi trebuie inclusă în planul de terapie comprehensivă a acestor bolnavi, alături de tratamentul medicamentos şi corecţia factorilor de risc cardio-vascular.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE ESENŢIALE CU INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Conducator ştiintific : Prof. Dr. Georgeta Datcu
Doctorand : Dr. Irina-Iuliana Costache

Pornind de la rolul actualmente binecunoscut pe care îl au inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în cardiologie, scopul acestei teze de doctorat a fost nu numai de a studia efectele acestei medicaţii asupra valorilor tensionale ei, am încercat să demonstrăm, pe baza informaţiilor adunate din literatură că inhibitorii ECA au o acţiune mult mai complexă la bolnavul hipertensiv. Lucrarea este structurată în două părţi :

1. *Partea generală* (136 pagini) în care sunt tratate pe larg noţiunile teoretice legate de : epidemiologia hipertensiunii arteriale, factorii etiologici implicaţi în apariţia hipertensiunii arteriale esenţiale şi, în special ai hipertrofiei ventriculare stângi, clasificarea actuală a hipertensiunii arteriale esenţiale, cât şi unele forme speciale de boală. Se discută tratamentul farmacologic al hipertensiunii arteriale, accentul fiind pus pe inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Utilitatea acestora este discutată cu argumente pro şi contra, fiind prezentate indicaţiile de elecţie, cât şi efectele secundare nedorite, combinaţiile uzuale folosite.

2. *Partea personală* (200 pagini).

Lucrarea a avut ca scop principal înafara urmăririi evoluţiei valorilor tensionale în cursul tratamentului cu inhibitori ECA, evaluarea ecocardiografică a regresiei hipertrofiei ventriculare stângi,cât şi aprecierea efectelor acestei clase de antihipertensive asupra funcţiei sistolice şi diastolice ventriculare stângi. În paralel, s-au făcut aprecieri asupra diferiţilor inhibitori ECA între ei, cât şi cu noua clasă de antihipertensive reprezentată de inhibitorii receptorilor de angiotensină.

Lotul de studiu a fost reprezentat de 165 bolnavi hipertensivi, predominent hipertensiuni arteriale esenţiale (162), trataţi cu inhibitori ECA (125) – sublotul A – şi inhibitori ai receptorilor de angiotensină *(40) – sublotul* B. Urmărirea s-a făcut o perioadă de 3-6 luni, conform unui protocol unic ce a inclus examenul clinic (anamneză, examen fizic), bilanţul funcţional (ecg, ecocardiografie, fund de ochi, radiografie toracică, studiul biochimic al funcţiei renale, bilanţ metabolic).

Datele obţinute au fost prelucrate statistic, urmărindu-se gradul de semnificaţie a parametrilor şi diferitelor constante, stabilirea coeficientului de variaţie (v), stabilirea parametrilor cu variaţie statistic asigurată prin testul t Student, determinarea coeficientului de corelaţie (r) şi eroarea acestuia, în ideea stabilirii gradului de intensitate între un anumit parametru rezultativ şi unul sau mai mulţi parametri factoriali.

Analiza rezultatelor a permis următoarele concluzii şi comentarii :

- Inhibitorii ECA au determinat o scădere semnificativă a valorilor tensionale, devenită maximă între zilele 5-7 (inhibitorii utilizaţi fiind cu efect de prodrog), antrenând normalizarea acestora în 23% din cazuri sau reducerea gradului hipertensiunii (gradul II 9%, gradul I 68%).
- Tratamentul cu inhibitori ECA a determinat regresia hipertrofiei ventriculare stângi – perete posterior şi sept interventricular (cu precădere la nivelul septului), reducerea masei şi indexului de masă ventriculară stângă, reducerea diametrului diastolic şi implicit al volumului ventricular, influenţând astfel favorabil geometria ventriculului stâng, efecte cu atât mai importante cu cât evoluţia hipertensiunii arteriale a fost mai scurtă.
- Tratamentul cu inhibitori ECA ar influenţa şi stadiul de remodelare concentrică ventriculară, prevenind astfel dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi.
- Cele mai indicate asocieri medicamentoase ale inhibitorilor ECA rămân diureticele (thiazidice) şi/sau anticalcicele.

Inhibitorii ECA rămân pe prim plan în tratamentul HTA esenţiale precum şi în cel al unor forme de HTA secundară, mai ales cele care, cel puţin teoretic, evoluează cu hiperreninemie.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

EXPERIMENTAL BIOLOGY 2001

La începutul lunii aprilie s-a desfăşurat la Orlando (Florida, USA) congresul Experimental Biology 2001 (EB 2001), de fapt întâlnirea anuală comună a marilor societăţi profesionale americane din domeniul biologiei experimentale. Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) reuneşte şapte din aceste asociaţii : The American Physiological Society (APS), The American Society for Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB), American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET), American Society for Investigative Pathology (ASIP), American Society for Nutritional Sciences (ASNS), The American Association of Immunologists (AAI), American Association of Anatomists (AAA).

Sub auspiciile FASEB se organizează în fiecare an acest congres grandios, probabil unul din cele mai cunoscute şi importante evenimente din domeniul biomedical pe plan mondial, la care masiva participare internaţională este un fapt de la sine înţeles. Această scurtă prezentare este ocazionată de participarea la EB 2001 a doi dintre colegii noştri, Lăcrămioara şi Dragomir Şerban, de la Disciplina de Fiziologie a Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi. La congresul anual FASEB fiecare din societăţile membre ale federaţiei îşi organizează propriile manifestări, comitetul federal contribuind doar la armonizare. EB 2001 a reunit peste 13 000 de participanţi, pe parcursul a 5 zile fiind concentrată prezentarea unui mare număr de lucrări în aproape 500 de conferinţe şi simpozioane în paralel cu cele peste 7000 de postere. Ca de obicei, şi anul acesta la congresul FASEB au participat numeroase alte asociaţii ştiinţifice, din care menţionăm societăţile americane de histocompatibilitate şi imunogenetică, de transplant, de microcirculaţie, de patologie cardiovasculară, de biologie experimentală şi medicină, precum şi Societatea Spaniolă de Fiziologie, Asociaţia Societăţilor Latino-Americane de Fiziologie, societăţile internaţionale de neuroimunologie şi de biologie cardiovasculară aplicată, Clubul Cajal etc.

Este realmente dificil ca participant să alegi din zecile de manifestări simultane şi cu atât mai problematică este selecţia pentru prezentarea de faţă. Vom menţiona totuşi câteva conferinţe şi simpozioane marcante ale acestei reuniuni.

APS a dominat în mod natural manifestarea, ca volum şi diversitate, marcând cu brio noul rol auto-stabilit pentru Fiziologie, de integratoare a cunoştinţelor biologice sub aspect funcţional, de la moleculă la organism.

ASBMB s-a remarcat printr-o organizare tematică deosebită.

ASPET a reuşit, în acest cadru realmente competiţional, să atragă mai ales prin câteva simpozioane „fierbinţi". Receptorii cuplaţi cu proteine G au fost discutaţi în mod special într-o manifestare semi-satelit condusă de RA Bond şi G Milligan, unde s-au remarcat prezentările privind oligomerizarea (M Bouvier, YC Patel), baza selectivităţii faţă de proteinele G (J Wess), identificarea receptorilor orfani (S Wilson), factorii determinanţi ai eficacităţii (TP Kenakin, LMF Leeb-Lundberg). Disfuncţia endotelială în patologia cardiovasculară a fost analizată în general (RW Caldwell) şi în detaliu privind ateroscleroza şi inflamaţia (JK Liao), accidentele vasculare (MA Moskowitz), diabetul (GH Pieper). JS Lazo a moderat un simpozion tehnico-economic de chimie combinatorie şi screening farmacologic modern. EM Silinski şi colegul său RJ Miller au condus simpozionul de eliberare a neuromediatorilor, unde mecanismul exocitozei a fost adus la zi privind implicarea diferenţiată spaţio-temporal a diverselor canale de calciu (RW Tsien), capacitatea complexului $\beta\gamma$ de a inhiba eliberarea prin interacţiune directă cu complexul de fuziune (S Alford) şi specializarea receptorilor presinaptici M_2 în controlul voltaj-dependent al iniţierii şi terminării eliberării (H Parnas). MS Boguski a vorbit despre ultimele probleme în scanarea genomului uman, RL Woosley a sintetizat contribuţiile factorilor ce de termină variabilitatea răspunsului la medicamente, BS Masters a prezentat adaptările funcţionale majore ale flavoproteinelor şi hemoproteinelor, iar BR Lucchessi a reuşit să convingă despre utilitatea „lecţiei istorice" pentru viitorul farmacologiei. Un simpozion de farmacologie vasculară a reunit conferinţele experţilor privind canalele de potasiu implicate în tonusul arteriolar (MT Nelson), identitatea factorului hiperpolarizant derivat din endoteliu (CJ Garland), rolul oxidului nitric în angiogeneză (WC Sessa). Metabolismul acidului arahidonic pe calea dependentă de citocromul P450 a beneficiat de un simpozion separat moderat de JM Lasker. Un extraordinar simpozion privind intrarea capacitativă de calciu a fost moderat de descoperitorul acesteia, JW Putney, remarcându-se posibilitatea activării canalelor operate de rezerve chiar de către canalele de eliberare (S Mualem). In cadrul unui simpozion moderat de C Caputo şi G Ferriera s-a dovedit că binecunoscuta dinamică a calciului în muşchiul scheletic mai oferă surprize Alte simpozioane au fost dedicate mecanismelor învăţării asociative (JM Delgado-Garcia, BG Schreurs), importanţei angiotensinei 1-7 (CM Ferrario, KB Brosnihan), mecanismelor obezităţii (P Havel, B Horwitz), genomica funcţională (L Abbot), infecţia cu HIV (WT Shearer), oxidul nitric endotelial (WN Duran).

AAA este un exemplu pentru orientarea contemporană a ştiinţelor predominant morfologice către aspectele dinamice prin folosirea tehnicilor oferite de imagistica modernă, cu un workshop de microscopie confocală multi-foton de ultimă generaţie (R Specian, S Wells), unul de aplicaţii diverse ale microscopiei laser (moderatori R Specian şi K Svoboda), unul de inovaţii imagistice (moderator K Svoboda) şi unul de aplicaţii didactice imagistice în anatomie (moderator K Albertine). Nu putem trece cu vederea sinteza lui JT Laitman privind originea limbajului articulat, sau conferinţa de neurofiziologie a lui JC Magee privind integrarea semnalelor sinaptice în neuronii piramidali, simpozionul de mecanisme moleculare în proliferarea malignă moderat de MJC Hendrix, şi în nici un caz extraordinarele perspective deschise în domeniul regenerării în SNC prin studii asupra celulelor embrionare şi neurogenezei în structurile nervoase adulte (moderator J Silver).

AAI şi-a concentrat lucrările asupra câtorva subiecte cu acumulări recente impresionante, cum ar fi relaţia estrogeni-inflamaţie-autoimunitate (moderator JA Gustafsson), receptorii pentru chemokine (moderatori WJ Karpus şi SK Ahuja), mecanismele costimulării şi toleranţei (trei simpozioane moderate de A Sharpe & JP Allison, JA Bluestone & SM Rose, H Quill & M Croft), şi mai ales semnalizarea intracelulară în dezvoltarea, activarea şi modularea limfocitelor T cu patru (!) conferinţe premiate (LH Glimcher, A Lanzavecchia, LJ Berg şi A Weiss) şi un simpozion privind dinamica spaţio-temporală a semnalelor în activarea imună, moderat de M Dustin şi MM Davis.

ASIP a fost surprinzător de puţin prezentă, dar a reţinut atenţia prin simpozioane de sinteză, cum a fost cel moderat de HP Greisler şi FJ Schoen, privind ingineria tisulară cardiovasculară, cu utilizarea semnalelor biologice sau „matrix-based gene delivery" (J Bonadio), dar şi prin conferinţe ca cea a lui RW Dooms despre infecţia cu HIV, care a primit de altfel premiul de excelenţă Pfizer.

În cadrul reuniuni ASNS preşedintele VR Young, a susţinut o conferinţă fascinantă privind necesarul nutriţional la om în perspectiva „erei postgenomice", iar simpozioane deosebit de dense au fost cele privind controlul translaţional (W Bergen, N Sonnenberg, J Wower, P Cunningham), eficacitatea actului medical („evidence-based medicine": K Kolasa, D Yuen, S Roberts, V Stallings), educaţia în domeniul nutriţiei (moderator K Chapman-Novakofski).

De altfel toate societăţile au acordat atenţie deosebită aspectelor educaţionale, formative şi în general legate de circulaţia eficientă a informaţiei ştiinţifice, de la învăţarea asistată de computer până la problematica publicaţiilor ştiinţifice în era INTERNET, inclusiv printr-un simpozion FASEB dedicat relaţiei dintre cercetarea ştiinţifică, diverse instituţii, presă şi public (moderator WT Talman).

Unele subiecte au fost evident abordate în mai multe manifestări plenare, un exemplu special fiind apoptoza, unde imunologii (TS Gourley, ML Carlisle, X Xu), dar şi patologii (RP Soultanakis, Y Zhao) s-au concentrat asupra rolului Fas, biochimiştii au prezentat printre altele noi membri ai familiei TNF (VM Dixit), detalii privind „protein-kinaza morţii" (E.K. Blue) sau proteasomii (V. Marshansky) şi o elegantă conferinţă de sinteză (AE Strasser), iar simpozioanele dedicate ale AAA au reunit aproape 20 de intervenţii moderate de M Watanabe, A Niemen şi J Gilloteaux.

Pe de altă parte, întârzie să apară deschideri majore în probleme foarte intens cercetate cum ar fi direcţionarea proteinelor, iar terminologia care include silabele „genom" este în totală dezordine.

Lucrările EB 2001 s-au desfăşurat la Orange County Convention Center din Orlando, (considerat ca mărime al doilea din lume, el găzduind de altfel în paralel încă două reuniuni de anvergură similară), iar dineurile şi festivităţile în faimoasele hoteluri Peabody şi Rosen Plaza din imediata apropiere. Cadrul nu are nevoie de prezentări, pentru că la doar 5 km e poarta estică a celui mai mare parc de distracţii, Disney World (de fapt şapte parcuri tematice întinse pe o suprafaţă cât zona urbană din Iaşi), cea mai cunoscută din sutele de atracţii ale acestui fenomen numit Orlando (unde numărul de locuri în hoteluri creşte în ultimul timp cu câteva zeci de mii anual).

Revenind la EB 2001 menţionăm că Dr. Ionela Lăcrămioara Şerban a prezentat în cadrul manifestărilor ASPET lucrarea „Idazoxan effects in isolated rat aorta may involve interaction with L-type calcium channels", iar Dr. Dragomir N. Şerban lucrarea „Phenamil effects in the isolated rat aorta may involve sodium influx and modulation of calcium stores", în cadrul reuniunii APS. Putem încheia cu satisfacţie deosebită această sumară incursiune în atmosfera manifestărilor ştiinţifice de prim rang, şi aceasta pentru că la EB 2001 colegul nostru, Dr. D.N. Şerban a primit din partea Societăţii Americane de Fiziologie un premiu special, „The Recognition Award for Meritoriuos Research as a Young Investigator", încă o recunoaştere a potenţialului de care dispune Disciplina de Fiziologie, condusă de Prof. Dr. Gheorghe Petrescu.

Dr. Cristina Cristea

EVOCĂRI

AMINTIRI DESPRE ACAD. V. RĂŞCANU

Mă apropii de figura Acad. Prof. Dr. Vasile Răşcanu şi de memoria sa cu emoţie şi cu teama de a nu reuşi, poate, o evocare destul de completă ori convingătoare a trăsăturilor sale fundamentale de caracter şi a meritelor sale deosebite în coordonarea nu doar a Catedrei de Fiziologie, pe care a îndrumat-o timp de peste 40 de ani, ci şi a epitropiei Spitalului „Sf. Spiridon", a construirii sediului actual al Facultăţii de Medicină, a destinului Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi şi a sorţii multora dintre ucenicii mai tineri ori a confraţilor de generaţie. Toate acestea au făcut ca, mai bine de 6 decenii, numele şi personalitatea Profesorului, a lui „Conu' Vasile Răşcanu", să devină şi să se menţină ca un simbol al Iaşilor, ca o emblemă a şcolii sale de medicină şi a întregii vieţi universitare şi academice ieşene.

Profesorul V. Răşcanu a fost el însuşi un produs de marcă al instituţiilor româneşti de medicină şi biologie, absolvent al Facultăţii de Medicină, după ce terminase Facultatea de Ştiinţe Naturale. Spre deosebire de alţi colegi de vârstă şi celebritate de la Universitatea din Iaşi, într-adevăr, Acad. V. Răşcanu s-a format exclusiv la Iaşi şi Bucureşti, beneficiind, desigur, de literatura internaţională de specialitate şi de experienţa şi talentul de excepţie al unora dintre maeştrii săi, pregătiţi în străinătate, în mod deosebit în Franţa. Dintre aceştia, foarte aproape de sufletul Prof. Răşcanu au rămas Prof. dr. Jean Athanasiu, mai ales, şi Prof. dr. Gh. Marinescu de la Bucureşti. Ei l-au ajutat în descifrarea şi aprofundarea detaliată a subtilităţilor proceselor electrofiziologice şi neurofiziologice, cele care au alcătuit, de altfel, ulterior, baza preocupărilor Prof. Răşcanu în domeniul cercetării. La Iaşi, mentorul său a fost Prof. dr. Gabriel Socor.

Prof. V. Răşcanu a intuit, la acel început al secolului XX, importanţa definitorie a legăturii dintre medicină şi tehnică, o asociere în măsură să confere exactitate şi acurateţe caracterizării fenomenelor biomedicale şi, totodată, o mai mare supleţe şi complexitate înseşi instrumentelor de măsură utilizate în acest scop, precum şi principiilor teoretice ale acestora. În Laboratorul Prof. Răşcanu au apărut primele oscilografe catodice din ţară, aduse din străinătate, iar masa de cronaximetrie, concepută şi realizată sub directa sa supraveghere de către Dr. Marcel Kapri, rivaliza, ca acurateţe şi fidelitate a determinărilor, cu cronaximetrele de ultimă oră, importate, apoi, din Germania. Laboratorul său era considerat, în epocă, unul dintre cele mai performante din România, şi poate chiar din acest colţ de lume, la acel moment. Totodată, Prof. Răşcanu, consecvent concepţiei sale în ceea ce priveşte relaţia reciprocă dintre medicină şi tehnică, a înfiinţat, pe lângă Catedra de Fiziologie, un atelier tehnic, electromecanic, de reparare şi producere a aparaturii didactice şi de cercetare, menit să susţină activităţile disciplinei. Atelierul era condus, cu multă pricepere, de Ion Maftei, fost elev al Şcolii de Arte şi Meserii din Bucureşti. Ion Maftei reţinuse atenţia Magistrului întrucât, în capitală fiind, imaginase şi pusese în funcţie un dispozitiv de amplificare a mişcărilor legate de mers, a paşilor. După 1948, acest atelier, ataşat disciplinei de Fiziologie, a devenit Atelierul de întreţinere din Institutul de Medicină şi Farmacie, pierzându-şi caracterul său universitar aplicativ ce-i fusese imprimat la început.

Datorită iniţiativei Prof. V. Răşcanu, la Iaşi s-au dezvoltat, premisele atât ale disciplinei de Fizică Medicală, precursoare a Biofizicii, cât şi ale disciplinei de Chimie fiziologică, precursoare a Biochimiei, ambele apărute iniţial în cadrul Catedrei de Fiziologie, aflată sub direcţia Maestrului. În îndeplinirea acestui proiect de accentuare a dimensiunii ştiinţifice în medicină, Prof. Răşcanu a cooptat pe viitorii profesor Marcel Kapri şi conferenţiar Alexandru Batcu. De remarcat că Prof. dr. M. Kapri, titularul, apoi, al Disciplinei de Biofizică Medicală, odată cu introducerea acesteia în planul de învăţământ, era nu numai absolvent al Facultăţii de Medicină, dar şi al câtorva ani de Politehnică. Conf. dr. Al. Batcu, absolvent în egală măsură al Facultăţii de Medicină şi al Facultăţii de Chimie, şi-a desăvârşit pregătirea lucrând alături de Prof. dr. Maria Sibi, căreia i-a urmat la conducerea Catedrei de Biochimie.

Gândirea tehnică în biologie şi medicină, pusă în practică de Acad. Răşcanu încă din perioada interbelică, a căpătat, poate, împlinirea deplină prin ceea ce unii dintre elevii şi, mai târziu, colaboratorii săi au realizat după 1989 şi anume înfiinţarea Facultăţii de Bioinginerie Medicală, prin efortul deosebit al Prof. dr. Florin Topoliceanu.

Prof. dr. V. Răşcanu a anticipat, însă, în paralel, unele descoperiri chiar în domeniul Radiobiologiei. Într-o perioadă imediat postbelică (1946-1948), în care se aprecia, de pildă, că sistemul nervos central (SNC) ar fi fost la fel de radiorezistent ca şi ţesutul osos care îl protejează, Prof. Răşcanu a dovedit, prin experienţe de iradiere cu raze X, dar şi cu raze ultraviolete, a animalelor de experienţă (broască şi câine), contrariul. Date similare au fost mai târziu relatate la al II-lea Congres Internaţional de Biofizică de la Viena, în 1962, de alte două echipe de cercetători, una sovietică, cealaltă germană. Investigaţii în acest domeniu au fost continuate, ulterior, de subsemnatul şi colaboratorii, în cadrul Laboratorului de Biofizică şi Explorări Radioizotopice, rezultatele obţinute concordând cu ceea ce este astăzi unanim admis, anume că SNC posedă o radiosensibilitate comparabilă cu a sistemului hematopoietic, a gonadelor şi cristalinului.

În munca sa de cercetare ştiinţifică, Acad. V. Răşcanu a abordat, studii de fiziologie ergonomică referitoare la procesele adaptative neurofiziologice şi electromiografice ce însoţesc dezechilibrele neuroumorale în efort şi oboseală, evidenţierea modificărilor activităţii inimii şi sistemului nervos în şocul hemoragic experimental, fiziologia chemo- şi interocepţiei, reactivitatea principalelor aparate şi sisteme în cursul morţii clinice, fenomenele asociate perturbării majore a funcţiilor vitale, etc. Toate aceste experimente s-au concretizat în nenumărate lucrări publicate în ţară şi în străinătate, numele Profesorului apărând menţionat în multe tratate de specialitate editate în acei ani.

Acad. Răşcanu nu a încetat vreodată să studieze, aşa cum, uneori, se mai şoptea pe la colţuri, spre a i se diminua valoarea, continuând să se documenteze cu creionul în mână, remarcând ideile esenţiale sau de interes personal în bibliografia parcursă. Mărturie stau şi colecţiile revistelor de specialitate din arhiva bibliotecii Catedrei de Fiziologie, – Zeitschrift für Allgemeine Physiologie, Comptes-rendus de la Société de Biologie, Pflugers Archiv etc.-, care poartă adnotările sale discrete, făcute în creion. Ori de câte ori era consultat în vreo problemă, el era în măsură să indice exact materialul unde puteau fi găsite informaţii suplimentare. Prof. Răşcanu a pus, la rândul său, la dispoziţia studenţilor cursuri şapirografiate (gestätner) într-o vreme când atare iniţiative erau rare.

Promovând cu consecvenţă interesele Catedrei şi specialităţii pe care le-a ilustrat cu strălucire, Acad. Răşcanu a consimţit, în final, la revenirea în Iaşi, ca succesor al său, a Prof. dr. Ion Haulică. Acesta colaborase, la Bucureşti, cu celebrul fiziolog Prof. dr. Daniel Danielopolu şi avea să aducă o nouă recunoaştere şcolii ieşene şi româneşti de Fiziologie.

Meritele aparte ale Prof. V. Răşcanu, poziţia sa intransigentă şi influentă în lumea medicală ieşeană şi, implicit, în promovarea de cadre a stârnit, de-a lungul vremii, şi numeroase antipatii, ajungându-se câteodată la încercări concrete de discreditare a Magistrului. Multe s-au manifestat, îndeosebi, după primirea sa în Academie (1955). Iată un simplu exemplu :

În anii ce au urmat celui de-al II-lea Război Mondial, în România, aflată sub dominaţia sovietică, se forţa impunerea unei concepţii nervist-deterministe exagerate, în spiritul unui pavlovism materialist vulgar. Acad. Răşcanu, deşi membru P.C.R. încă din 1927, nu era, însă, adeptul pervertirii observaţiilor şi experimentelor reale din motive ideologice, opunându-se acestui curent. Pentru a putea fi oficial învinuit de antipavlovism, s-a organizat o şedinţă la Academie, dar coordonată, din umbră, de factori politici cu concursul unor tineri aspiranţi la accederea în învăţământul universitar ieşean, cât mai repede şi pe trepte cât mai înalte. Lipsită de substanţă şi de sprijin uman, această tentativă, practic, a eşuat.

S-a căutat, de asemenea, acreditarea ideii că Prof. Răşcanu era un oportunist, datorită trecerii sale, timp de aproape un secol, cât a trăit, prin majoritatea formaţiunilor politice care s-au perindat la guvernarea României, pe unele din acestea reprezentându-le chiar în Parlament, ca deputat (ţărănist în Parlamentul de dinainte de 1944 şi apoi, după 1944, ca deputat al Frontului Plugarilor). În fapt, Acad. Răşcanu a înţeles că munca sa profesională, crezul său, profund moral, poziţia sa şi, nemijlocit, rolul său în destinul Iaşului medical universitar nu puteau să se împlinească decât în situaţia unei susţineri politico-economice a oricărei acţiuni întreprinse. Intelectual de stânga, influenţat în tinereţe de Prof. Paul Bujor, ce i-a inspirat dragostea pentru ştiinţele naturale, prieten cu Octav Băncilă, Mihai Gh. Bujor, Nicolae Zosin, Mihail Ralea şi Petru Groza, toţi reprezentanţi ai mişcării socialiste, Acad. V. Răşcanu a luptat contra tuturor extremismelor, al celui fascist, ca şi al celui comunist. Să nu uităm că, opunându-se mişcării legionare, Prof. Răşcanu a fost scos din învăţământ în 1941, iar în 1977 a avut curajul să-şi depună carnetul de membru P.C.R., demisionând dintr-o asociaţie a «carieriştilor de partid», cum o caracteriza indignat.

Datorită tocmai poziţiei sale mereu privilegiate şi versatile, Prof. Răşcanu a contribuit, în vremuri grele, la edificarea atât a clădirii cât şi a spiritului Institutului de Medicină, la salvarea Societăţii de Medici şi Naturalişti (S.M.N.) şi a prestigiului multor intelectuali de elită, persecutaţi pe nedrept după 1944-1948. Prof. Vl. Buţureanu şi Prof. I. Iancu sunt, astfel, doi dintre aceştia.

Iar, într-un moment când în lăcaşul primei Societăţi ştiinţifice din Ţările Române, – S.M.N. Iaşi, se sugera înfiinţarea unui Aprozar, Acad. Răşcanu a reuşit să oprească această dăunătoare şi ridicolă iniţiativă, recăpătând, în 1956, clădirea pentru Societate. Ajutat de istoricul Dumitru Ciurea, el a întocmit documentaţia necesară, atestând apariţia S.M.N. ca o consecinţă a aplicării Regulamentului Organic în Moldova şi a sprijinului expres al generalului rus P.P. Kiseleff, devenit membru al Societăţii. Cu aceste acte, o delegaţie condusă de Acad. Răşcanu, din care făceau parte Prof. dr. Gh. Năstase, Prof. dr. Ion Enescu, Prof. dr. Vl. Buţureanu, Prof. dr. Şerban Brătianu, Prof. dr. Gh. Popovici, Prof. dr. Th. Economu, a obţinut, la Bucureşti, câştig de cauză.

Desfiinţarea S.M.N. fusese dorită întrucât aceasta era privită, în contextul politic postbelic, drept o structură pro-occidentală, cosmopolită, prin tradiţia legăturilor sale cu străinătatea apuseană, precum şi prin Revista sa care continua să apară în ediţie bilingvă română-franceză, după ce mult timp fusese redactată doar în franceză. Acest fapt înlesnea, însă, schimburile cu numeroase publicaţii similare din lume şi, totodată, cunoaşterea vieţii medicale ieşene şi româneşti peste hotare, contribuind la ceea ce azi s-ar numi integrarea europeană şi mondială a României.

S.M.N. datorează, de aceea, ataşamentului puternic al Acad. V. Răşcanu la valorile naţionale şi locale însăşi continuitatea sa şi perpetuarea renumelui său, aşa cum şi Institutul de Medicină şi Farmacie datorează existenţa sa, în cea mai mare măsură, vizionarismului strategic şi încrâncenării tactice ale aceluiaşi Acad. Răşcanu.

Sprijinită în baston, silueta masivă, ivindu-se impozantă de sub borurile largi ale pălăriei, chipul calm, cu ochi albaştri, părul alb încadrându-l şi mustaţa răsucită, înălţate deasupra lavalierei, erau deseori recunoscute urcând dealul Copoului unde Prof. V. Răşcanu îşi avea vila de reşedinţă şi via. S-a spus, uneori, de către cei interesaţi sau neavizaţi, că Acad. Răşcanu ar fi fost un băutor. Nimic mai fals : în realitate, prof. V. Răşcanu era un excelent degustător, un fin oenolog, apostrofând, chiar, pe neiniţiaţi, cu naturaleţea ce-i era proprie, că «nu se bea vinul, aşa cum bea vaca apă».

În tradiţia, poate, a marilor fiziologi ai secolului al XIX-lea, care îşi aveau cenaclurile lor, - de pildă, lunea (Pavlov), joia (Cl. Bernard) -, din înţelegerea necesităţii cultivării unui climat prietenesc între membrii colectivului său, ori, poate, spre a umple golul lăsat de mutarea familiei sale la Bucureşti, şi Prof. V. Răşcanu avea zile fixe (13 ianuarie, ziua de Sfântul Vasile pe stil vechi, era una dintre acestea), când invita parte din colegi, colaboratori ori cunoştinţe apropiate la via de la Copou. Se întâlneau aici Prof. Vl. Buţureanu, Prof. I. Enescu, Prof. Gh. Popovici, Prof. M. Kapri, Prof. N. Cărare, Prof. Dr. D. Dorogan, Prof. Vl. Buşilă, Dr. Constantin Solomon, Prof. Farm. Pastia, familia Farm. Cârlănescu, istoricul Ion Solcanu, Mircea Crăciunescu, şeful Atelierului I.M.F., succesorul lui I. Maftei, absolvent şi el al câtorva ani de Politehnică, facultate pe care nu o terminase din motive politice.

Atmosfera era animată, fiecare participând la acest «pahar de vorbă», în raport cu starea sa sufletească ori domeniul de pregătire. Discuţiile abordau teme deosebit de variate de la medicină la agricultură, de la politică la artă şi cultură. Niciodată aceste «convorbiri colegiale» nu au degenerat, niciodată relaţiile dintre cei prezenţi nu s-au înăsprit după aceea, ba, din contra, raportarea la Profesorul Răşcanu părea să netezească legăturile interumane. Prezenţa unor femei la Catedra Prof. Răşcanu, deşi în număr redus, venea să contrazică, în ultimii ani petrecuţi de acesta la Iaşi, un alt loc comun : misoginismul Magistrului ; sau, poate, doar confirma regula.

Deşi în aparenţă ursuz, direct sau de-a dreptul brutal în exprimare, adresându-se pe un ton senioral, Conu' Vasile Răşcanu, păstra, totuşi, academismul comportamentului : nu devenea niciodată vulgar, adoptând chiar o anumită curtoazie în relaţiile cu reprezentantele sexului frumos. Dar vulcanismul său ascundea, cred, un temperament emotiv, trădat de bunătatea şi înţelegerea faţă de semenii aflaţi în momente de cumpănă, de spiritul critic aplicat propriei persoane, care-l făcea uneori să pară la fel de vulnerabil ca un copil, de dragostea faţă de animalele pe care demersul său ştiinţific experimental nu le putea ierta.

Aşa îmi reamintesc figura Acad. V. Răşcanu, a lui Moş Vasile Răşcanu, cum i se mai spunea, geniu tutelar al Iaşului medical în vremuri de răscruce, cel care a închis senin cartea vieţii, continuând să trăiască în umbra creaţiei sale, din care unii dintre noi au făcut parte.

Prof. Dr. Traian Baran

EVOCĂRI

Prof. dr. ALEXANDRU DOBRESCU

Deşi timpul de obicei acoperă cu uitare, evenimentele şi oamenii care trec prin viaţă, profesorul dr. Al. Dobrescu a rămas o figură încă vie, parcă aievea mereu printre noi, cei care ne-am desfăşurat activitatea zi de zi, alături, o jumătate de veac. A aparţinut Clinicii Dermato-venerologice din Iaşi, încă din 1948, când fiind în ultimul an de facultate, a fost numit intern. La terminarea Facultăţii de Medicină Generală, în 1949, a fost numit preparator, funcţie cu care îşi începe activitatea în învăţământul medical superior, la Clinica Dermato-venerologică de la Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi, într-o perioadă grea, când începuse calvarul pentru oamenii corecţi şi cu adevărată dragoste de ţară, o epocă îndelungată de suferinţe a întregii naţiuni.

În 1956 devine asistent, în 1974 şef de lucrări, în 1981 conferenţiar, în 1991 profesor titular, şeful disciplinei, iar din 1993 profesor consultant, conducător de doctorate. După 1990 a funcţionat şi în calitate de profesor în Clinica Dermato-venerologică la Universitatea de Stomatologie Apollonia din Iaşi.

S-a născut la 31 ianuarie 1923 la Băicoi, în judeţul Prahova. La vârsta de 9 ani a avut neşansa să rămână orfan de tată. După terminarea claselor gimnaziale se înscrie în clasa a cincea la Liceul „Mihail Kogălniceanu" din Vaslui, unde are prilejul să cunoască viitoarea sa colegă de facultate, devenită ulterior soţie, distinsa doamnă profesor dr. doc. Gioconda Dobrescu, alcătuind un cuplu care ar fi putut să fie un exemplu de viaţă familială, dacă nu ar fi fost drama pierderii celor doi fii, elemente deosebit de dotate, pierdere

care i-a marcat pe amândoi pentru tot restul vieţii.

Pe lângă activitatea desfăşurată în învăţământul medical superior, profesorul Dobrescu a avut numeroase atribuţii în reţeaua Ministerului Sănătăţii : medic secundar în clinica Dermatologică, apoi medic consultant radiolog şi dermato-venerologic. În 1960 devine medic primar gr. III prin concurs, iar în 1977 medic primar, tot prin concurs, gradul II. A fost şeful reţelei de dermatologie a Municipiului Iaşi, al judeţului Iaşi şi al Moldovei.

A avut şi alte activităţi medico-sociale în legătură cu combaterea bolilor venerice, a bolilor cutanate cu răspândire în masă, a bolilor profesionale, cancerul cutanat etc., pentru care Societatea Naţională de Cruce Roşie l-a distins cu „Insigna de aur".

În afară de excelenta sa teză de doctor în ştiinţe medicale, profesorul Dobrescu a desfăşurat concomitent şi o prodigioasă activitate ştiinţifică, însumând peste 300 de lucrări publicate sau susţinute la consfătuiri sau congrese naţionale şi internaţionale de specialitate. E uşor de înţeles că o aşa de bogată activitate ştiinţifică este imposibil să o trecem măcar în revistă, oricât de sumar. Menţionăm numai calităţile acestor lucrări ştiinţifice, care au acoperit aproape întreaga tematică a Dermato-venerologiei, cercetări care au fost apreciate în ţară cât şi peste hotare, fiind folosite ca date bibliografice de către mai mulţi autori. Profesorul Dobrescu a fost membru al Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, secretar şi apoi preşedinte al Secţiei de Dermato-venerologie a Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, membru al Societăţii Române de Dermatologie, al Uniunii Medicale Balcanice etc., şi membru al Comitetului de Redacţie al Revistei Medico-Chirurgicale din Iaşi, precum şi al Revistei Dermato-venerologia din Bucureşti.

Profesorul Dobrescu a avut un suflet de elită, realizator a unor fapte care vor persista în amintirea celor care l-am cunoscut şi apreciat. A fost un apropiat al vieţii studenţeşti. Şi aceasta nu numai în calitate de cadru didactic şi de îndrumător al activităţilor ştiinţifice ; s-a preocupat totodată şi de activitatea extrauniversitară. Datorită acestor multiple şi variate preocupări, profesorul Dobrescu a fost apreciat ca medic, cadru didactic, cercetător ştiinţific şi mai ales ca om de societate şi coleg, cu înţelegere pentru greutăţile oamenilor participa efectiv la nevoile lor, imprimând activităţii sale profesionale un umanism demn de Jurământul Hipocratic.

Munca ştiinţifică implică un ideal - căutarea adevărului prin muncă în spiritul moralei şi eticii profesionale, în afara căreia totul este îndoială şi întuneric. Cu aceste principii activitatea devine agreabilă, aşa cum a existat în Clinica Dermato-venerologică din Iaşi, încă de pe vremea profesorului Nastase şi a urmaşilor săi şi a fost menţinută şi de profesorul Dobrescu, cu toate greutăţile apăsătoare ale vieţii personale, de care am putea spune că a fost copleşit.

Împreună am organizat, în ultimul timp, aniversarea centenarului Clinicii Dermato-venerologice din Iaşi, centenarul profesorului dr. Eugen I. Mironescu şi a profesorului dr. docent Gh. Nastase, iar din anul 1996, colectivul Clinicii condus de prof.dr. Zenaida Petrescu, organizează anual o Consfătuire regională de specialitate, sub genericul „Zilele Gh. Nastase", iniţiată de prof. dr. Al. Dobrescu.

Trebuie să menţionez că profesorul Dobrescu a avut două şanse mari în pregătirea sa profesională.

Prima şansă a fost aceea că a avut prilejul să lucreze sub conducerea a trei profesori, începând cu marele dascăl şi om de suflet care a fost profesorul Nastase, căpătând astfel o pregătire multilaterală, în specialitate, la care a adăugat apoi experienţa proprie. Sub conducerea profesorului Nastase, în 1973, după 10 ani de cercetări, şi-a susţinut Teza de doctorat în ştiinţe medicale, cu subiectul „Cercetări în etiologia şi clinica disembrioplaziilor cutanate - genodermatozale", un subiect dificil şi o noutate în cercetarea ştiinţifică pentru acea epocă.

A doua şansă, o şansă unică, doi ani în calitate de şef de lucrări, a constituit-o suplinirea conducerii Clinicii Dermato-venerologice din Iaşi, atât pe linie de învăţământ, de cercetare ştiinţifică, cât şi de spital, pe timpul detaşării mele în calitate de profesor de Dermato-venerologie la Facultatea de Medicină a Universităţii din Alger. A obţinut astfel o experienţă deosebită în rezolvarea tuturor problemelor ce se iveau, beneficiind timp de doi ani de sfatul atât de binevoitor al profesorului dr. Gh. Nastase şi apoi al profesorului V. Costea, astfel că atunci când în 1980 a venit timpul să fie titularul Clinicii, deşi şef de lucrări, el avea deja o experienţă în această activitate.

Cei ce am colaborat îndeaproape cu el, încă de la începutul carierei sale, alături de specialiştii mai tineri pe care el i-a format, îi vom păstra amintirea vie pe care a reuşit să ne-o imprime tuturor.

Prof.dr.doc. Mircea Munteanu

DIN ISTORIA MEDICINEI IEŞENE

ASPECTE DIN TRECUTUL ORTOPEDIEI ŞI TRAUMATOLOGIEI (II)

Ca o încununare a strădaniilor noastre, într-o zi frumoasă şi călduroasă de început de iunie, a avut loc solemnitatea de inaugurare a clinicii. Între timp am făcut demersurile necesare pentru dotarea şi încadrarea secţiei cu medici, reuşind ca într-un timp relativ scurt să depăşim dificultăţile legate de perioada de început şi să trecem la o activitate din ce în ce mai amplă.

Apoi, am căutat să introducem în clinică, împreună cu toţi colaboratorii, o nouă conduită terapeutică, în spiritul exigenţelor şi a principiilor moderne ale ortopediei. Introducerea noilor metode de investigaţie şi tratament ne-a permis să obţinem rezultate remarcabile care au atras după sine internarea unui număr din ce în ce mai mare de bolnavi cu afecţiuni dificile, din judeţele limitrofe.

În terapeutica fracturilor am trecut la efectuarea unor osteosinteze solide, ferme, capabile să asigure începerea unei reeducări funcţionale cât mai precoce, singura în măsură să înlăture atrofiile musculare şi redorile articulare, care grevau atât de mult evoluţia celor operaţi şi imobilizaţi pentru mult timp în aparate ghipsate. În acest context am aplicat în premieră la noi osteosinteza cu placă metalică înşurubată şi compresiune după tehnica AO pentru fracturile diafizare, osteosinteza cu cui-placă monobloc în fracturile transtrohanteriene, ale extremităţii inferioare a femurului şi superioare a tibiei precum şi în osteotomiile intertrohanteriene. De asemenea, am executat în premieră osteosinteza cu tije elastice Ender în fracturile femurului, osteosinteza cu placă metalică Roy-Camille în fracturile coloanei dorso-lombare şi fixarea focarului cu placă înşurubată în fracturile complexe ale cotilului. Tot acum începem să practicăm tehnicile Compere şi Dunn în epifizioliza femurală superioară, osteotomia de bazin Chiari în displazia şoldului, operaţia Papineau în tratamentul osteitelor şi amputaţiile osteomioplastice.

În cadrul preocupărilor noastre privitoare la tumorile osoase, un moment de referinţă îl constituie descrierea unui nou sindrom osteodistrofic, constând din asocierea displaziei fibroase cu hemangiomaoză congenitală (Min. Ort., 1975, 26, p. 609).

La începutul anilor '70 am abordat chirurgia protetică a şoldului, mai întâi sub forma unor implante cervico-cefalice tip Moore sau Thompson, pentru a trece apoi la artroplastia totală cu proteză Charnley-Muller cimentată.

Concomitent am urmărit cu aceiaşi perseverenţă şi dezvoltarea ortopediei pe linie de învăţământ. Datorită unor demersuri repetate, începând din 1973, conducere a I.M.F. Introduce în planul de învăţământ un stagiu de ortopedie de 4 săptămâni, cu studenţii din anul IV medicină generală. Din 1974 având titlul de conferenţiar, am ţinut şi primele cursuri de ortopedie-traumatologie. Prin aceste măsuri ia fiinţă disciplina de ortopedie la Facultatea de Medicină din Iaşi. În acelaşit timp începe în clinică procesul de formare prin secundariat şi se ţin primele cursuri de perfecţionare cu medicii specialişti şi primari.

Pentru pregătirea studenţilor şi medicilor în 1979, prin litografia I.M.F. am editat la Iaşi primul curs de ortopedie în două volume, unul referitor la *Traumatismele osteoarticulare*, iar al doilea la unele *Probleme de patologie a osului*.

Pentru perfecţionarea pregătirii mele profesionale, în 1974, am făcut un voiaj de studiu în Franţa la vestita Clinică de Ortopedie şi Traumatologie de la Spitalul Henri Mondor, condusă de renumitul prof. J. Debrey, timp de două luni. Aprecierile de care m-am bucurat aici au avut ca rezultat, printre altele, primirea mea în 1975 ca membru al Societăţii Franceze de Chirurgie Ortopedică şi Traumatologie (SOFCOT). În această calitate am fost invitat la Reuniunea anuală a SOFCOT din 1977, prilej cu care am susţinut lucrarea: *Diagnostic et traitement des tumeurs cartilagineuses benignes du squelette* (Rev. Chir. Orthop. 1978, 64, p.61). Atrăgând atenţia asupra posibilităţilor transformării sarcomatoase a condroamelor oaselor mici ale extremităţilor, contestată în principiu, ea a stârnit un viu interes.

Cu trecerea anilor întreg corpul medical din clinică a făcut progrese mari şi a câştigat o bogată experienţă, care ne-a îngăduit ca la reuniunile Societăţii Române de Ortopedie, să ne prezentăm cu lucrări valoroase. Participând activ la aceste manifestări ştiinţifice, se observă că Iaşul are un cuvânt din ce în ce mai greu de spus, în elucidarea problemelor abordate.

Ca îndrumător metodologic al reţelei de ortopedie-traumatologie din Moldova, am participat la mai multe reuniuni ştiinţifice interjudeţene aducându-ne aportul la îmbunătăţirea asistenţei medicale din teritoriul arondat. Pentru realizarea unor condiţii de lucru adecvate, prin sprijinul acordat şi demersurile făcute la direcţiile sanitare, am contribuit la înfiinţarea secţiilor de ortopedie la spitalele judeţene din Vaslui, Botoşani şi Suceava.

În februarie 1983 clinica se mută la Spitalul de Recuperare unde îşi va continua activitatea în secţia de ortopedie, care a fost pusă la dispoziţia învăţământului. După plecarea noastră de la Spitalul de Urgenţe, conducerea serviciului de ortopedie a fost încredinţată doctorului N. Georgescu, medic primar cu o temeinică pregătire profesională care, cu un remarcabil spirit de bun organizator, destul de repede a reuşit să-şi formeze un puternic colectiv, gata oricând să facă faţă urgenţelor internate zilnic în secţie şi nu prin rotaţie cu clinicile chirurgicale, aşa cum se procedase anterior.

Ţinând cont de specificul noului nostru loc de muncă, pe lângă rezolvarea bolnavilor cu afecţiuni traumatice, o mare atenţie a fost acordată chirurgiei plastice şi reparatoare a aparatului locomotor.

Renunţând la tehnicile folosite cu ani în urmă la Iaşi, în tratamentul luxaţiilor recidivante ale umărului, am introdus în clinică, încă de la început, o paletă largă de procedee: Bankart, Matty-Magnuson, Putti-Platt, Eden-Hybbinette, Latarget ş. a. Judicios aplicate, în raport cu forma anatomo-clinică a luxaţiei, ele au dus la scăderea spectaculară a numărului de recidive.

În concordanţă cu achiziţiile noi de biomecanică şi fiziopatologie, în tratamentul genunchiului lax posttraumatic, am folosit în practica curentă, procedeele utilizate la ora actuală pe plan internaţional. Dintre acestea menţionăm cele imaginate de Lindemann, Jones, Slocum Hughston, Don O'Donoghue, Lemaire şi Lerat. Graţie experienţei acumulate în acest controversat domeniu, am publicat rezultatele obţinute în tratamentul laxităţilor cronice anterioare ale genunchiului printr-un nou procedeu de sindesmoplastie extrarticulară (Rev. Med. Chir. Iaşi, 1989, nr. 3, p. 109).

Necroza aseptică primitivă a capului femural, afecţiune mai puţin cunoscută, ne-a reţinut în mod deosebit atenţia, constituind şi una din temele de cercetare ale disciplinei. În ceea ce priveşte tratamentul, în afară de osteotomiile clasice de varizare sau valgizare Pauwels, am practicat pentru prima oară în clinică osteotomia de flexie Schneider, osteotomiile de rotaţie (Sugioka şi Kempf) şi înlocuirea protetică atunci când situaţia locală o cerea.

În Revista Medico-Chirurgicală nr. 4 din 1984, am publicat o nouă tehnică de tratament chirurgical a luxaţiilor izolate anterioare vechi ale extremităţii inferioare a cubitusului, utilizată în serviciu cu rezultate bune.

În ultimul timp am imaginat un procedeu personal de scapulopexie pentru tratamentul scapulei alata, a cărui aplicare ne-a dat depline satisfacţii (*Rev. Med. Chir. Iaşi*, nr. 3-4, p. 137).

Urmare a pasiunii mele pentru capitolul tumorilor şi distrofiilor osoase, la Reuniunea anuală a SOFCOT care s-a ţinut la Tours în noiembrie 1993, am prezentat lucrarea *Contributions a l'etude de la dysplasie fibreuse des os*, care conţine şi unele opinii personale privind clasificarea şi descrierea unei noi forme clinice (sindromul Floareş), apreciate ca atare de cei avizaţi. De asemenea am făcut primele rezecţii osteoplastice în tumorile cu celule gigante (TGC) ale extremităţii distale a radiusului. În premieră pe ţară, pentreu TGC ale epifizei proximale a humerusului, am recurs la rezecţia capului şi înlocuirea lui cu un grefon peronier. Pentru TGC de la nivelul genunchiului am executat în clinică procedeul de rezecţie-reconstrucţie-artrodeză Juvara-Mérle d'Aubigné, realizând un montaj de osteosinteză solid, care a făcut imobilizarea ghipsată inutilă. În tratamentul redorilor articulare ale genunchiului, am adoptat operaţia mobilizatoare recomandată de Judet care, spre deosebire de tehnica Thomson folosită mai înainte, asigură obţinerea unor rezultate net superioare.

Colaborarea strânsă cu serviciile de reumatologie ale spitalului, ne-a dat posibilitatea să tratăm un mare număr de coxartroze recurgând atât la osteotomiile clasice de medializare Mc.Murray, varizare sau valgizare tip Pauwels cât, şi la artroplastia totală de şold Charnley-Muller.

De a lungul anilor am contribuit la formarea unui mare număr de specialişti, unii din ei, cum este dr. N. Georgescu şi dr. Botez, ajungând şefi de clinică, iar alţii conducători de secţii în centre ca: Tg. Frumos, Vaslui, Botoşani, Suceava, Galaţi şi Turnu-Severin.

La începutul anului 1992 mi s-a încredinţat conducerea de doctorat în ortopedie-traumatologie, fiind primul conducător în această specialitate la U.M.F. Iaşi. În această calitate am sugerat mai multe teme şi am condus 15 doctoranzi de la Iaşi şi alte centre din ţară.

Ca expresie a prestigiului de care începe să se bucure şcoala ieşeană de ortopedie, în mai 1992 mi s-a încredinţat preşedinţia celui de al V-lea Congres Naţional de Ortopedie şi Traumatologie cu participare internaţională, fiind pentru prima oară când o astfel de manifestare ştiinţifică, în specialitatea noastră a avut loc la Iaşi.

În ianuarie 1993, împreună cu câţiva colegi entuziaşti din clinică, între care menţionez în mod deosebit pe Prof. Dr. N. Georgescu, dr. O. Alexa şi dr. P. Botez am înfiinţat *Asociaţia Traumatologilor şi Ortopezilor din Moldova*. Ca preşedinte, împreună cu restul comitetului de conducere am stabilit ca organizaţia să aibă drept scop fundamental promovarea progresului profesional-ştiinţific în această specialitate chirurgicală în zona noastră geografică.

Datorită dezvoltării pe care a luat-o specialitatea noastră s-au creat condiţiile necesare pentru funcţionarea a două clinici la Iaşi. Prima, este Clinica de Ortopedie şi Traumatologie a Facultăţii de Medicină Generală de la Spitalul de Urgenţe care îşi desfăşoară activitatea sub conducerea prof. N. Georgescu. A doua clinică, funcţionează în cadrul Spitalului de Recuperare şi este condusă de P. Botez, şef de lucrări la Facultatea de Bioinginerie medicală.

Închei această incursiune în trecutul ortopediei ieşene, de la începuturile ei şi până 1997, cu speranţa că urmaşii noştri vor relua peste ani firul evenimentelor trăite. Iar generaţiile tinere să nu uite că ridicându-se pe umerii înaintaşilor, au datoria sacră de a continua dezvoltarea chirurgiei ortopedice

Gh. Floareş

VIAŢA S.M.N.

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI - IAŞI MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA IANUARIE - MARTIE 2001

LUNA IANUARIE

1. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (12 ianuarie)

a) Metode de evaluare şi măsurare a fluidităţii biomembranelor in vitro (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Anca Mărgineanu

b) Efecte biologice ale radiaţiilor ionizante asupra biosistemelor (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr W. Bild

c) Contractilitatea muşchiului neted vascular în repleţia şi depleţia reservelor celulare de calciu
Dr. S. Dragomir

2. SECŢIA PEDIATRIE (ianuarie)

Şedinţă lunară de referate - Clinica 1 Pediatrie

3. SECŢIA PEDIATRIE (18 ianuarie)

a) Hamartom fibros al sugarului cu componentă rabdoidă - Clinica IV-a Pediatrie

b) Probleme de diagnostic şi tratament într-un caz se septicemie - Clinica 1 Pediatrie

c) Toxocaroză - Clinica II-a Pediatrie

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (18 ianuarie)

a) Complicaţiile imediate şi la distanţă ale dializei peritoneale (referat încadru tezei de doctorat)
Dr. Laura Florea

b) Tratamentul în infarctul miocardic acut în urgenţă (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Diana Cimpoieşu

c) Tulburări de ritm la un caz de poliartrită reumatoidă (prezentare de caz)
Dr. Laura Ciobanu

d) Hipertrofia ventriculară stingă în hipertensiunea arterială (actualităţi şi prezentare de cazuri)
Dr. Fl. Mitu

e) Studiul Live-Tertensif ST
Dr. Oana Voinea - Reprezentant Firma Les Laboratoires Servier

5. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (19 ianuarie)

a) Date actuale privind etiologia multifactorială şi prevenţia artrozelor (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Viorica Lefter

b) Evaluări epidemiologice privind prevalenţa consumului în exces de alcool intr-o zonă rurală (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Lavinia Pavel

c) Actualităţi şi perspective evolutive ale bolilor cardiovasculare (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. T. Cocioabă

d) Principalele afecţiuni psihice legate de unii factori de mediu de viaţă şi muncă (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Mihaela Irimia

6. SECŢIA ONCOLOGIE CLINICĂ (23 ianuarie)

a) Tratamentul simptomatic al tulburărilor hematopoetice în cancer
Dr. S. Ghiorghiu

7. SECŢIA CHIRURGIE (25 ianuarie)

a) Atitudinea terapeutică în pneumotoraxul spontan secundar
Dr. Cristina Pislaru

b) Complicaţie rară a unei stenoze de cale biliară extrahepatică într-o pancreatită cronică
Dr. C. Burcoveanu, Prof. Dr. M. Stoian, Dr. I. Stratan, Dr. Adriana Pricop

c) Tratamentul chirurgical laparoscopic al varicocelului
Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Dr. C. Bradea, Dr. Cr. Lupaşcu, Dr. M. Bîrza

d) Cancer sincron de esofag şi colon
Conf. Dr. C. Diaconu, Dr. C. Botezatu

LUNA FEBRUARIE

1. SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE (23 februarie)

a) Fenomene endotelio-dependente implicate în reactivitatea vasculară
Dr. Lăcrămioara Şerban

b) Adrenomedulina
Dr. W. Bild

c) Principii ale transducţiei senzoriale la diferite tipuri de receptori
Dr. Corina Beşchea-Chiriac

d) Schimbul de sodiu-calciu la nivel membranar
Dr. D. Şerban

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (15 februarie)

a) Aspecte particulare ale intoxicaţiilor acute cu insecticide organo-fosforice sub raport fiziopatologic - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. O. Petriş

b) Asocieri neobişnuite la un caz cu situs inversus total
Dr. Laura Ciobanu, Dr. Silvia Chiriac, Dr. Magda Mitu, Dr. R. Negru

c) Cavinton - Tradiţie şi actualitate în tratamentul afecţiunilor cerebro-vasculare
Violeta Tînjală - reprezentant firma Richter Gedeon

3. SECŢIA CHIRURGIE (22 februarie)

a) Tumorile vezicale uroteliale. Actualităţi în diagnostic şi tratament
Dr. D.V. Radu

b) Pseudochisturile pancreatice. Dificultăţi de diagnostic şi tratament
Dr. R. Dănilă, Conf. Dr. C.Diaconu, Dr. A.Grigorovici, Dr. S. Pădureanu, Prof. Dr. M. Stoian, Prof. Dr. Cr. Dragomir

c) Stenozele gastrice postcaustice
Dr. D. Perju, Prof. Dr. C. Pleşa, Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Dr. N. Dănilă, Conf. Dr. D. Niculescu, Dr. C. Neacşu, Dr. Felicia Crumpei

d) Evoluţia cavităţii restante a chistului hidatic hepatic
Dr. Genoveva Stan, Conf. Dr. C. Diaconu, Dr. Cecilia Meda, Dr. Adriana Pricop
e) Experienţa clinicii Urologice Iaşi, privind terapia instilaţională cu BCG în tumorile vezicale superficiale - perioada 1.01.1998 - 1.06.2000
Dr. D. Caba, Dr. C. Novac, Dr. Irina Negru, Dr. N. Suditu, Dr. C. Costache, Dr. V. Radu, Dr. Georgeta Munteanu, Dr. S. Rosnovanu, Dr. C. Bîrleanu

4. **SECŢIA PEDIATRIE** (28 februarie)
a) Malformaţie congenitală de cord şi bloc A-V gr.III - Clinica I Pediatrie
b) Sifilis congenital - Clinica a-II-a Pediatrie
c) Terapii moderne în leucemia acută promielocitară - Clinica a-I-a Pediatrie

LUNA MARTIE

1. **SECŢIA ŞTIINŢE FIZIOLOGICE** (16 martie)
a) Dilataţia microvasculară ca răspuns la ocluzie: un rol coordonator pentru răspunsul vasomotor propagat
Dr. Lăcrămioara Şerban
b) Rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron în secreţia de aldosteron
Dr. Elena Cojocaru
c) Bazele anatomice ale durerii- referat în cazul tezei de doctorat
Dr. Manolidis Georgios
d) Caracteristicile biochimice şi fiziologice ale receptorilor
Dr. D. Ioniţă

2. **SECŢIA FARMACOLOGIE CLINICĂ (5 martie)**
a) Tratamentul farmacodependenţelor - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. D. Chelărescu
b) Implicaţii farmacologice şi terapeutice ale medicaţiei antiagregante plachetare - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Roxana Iancu

3. **SECŢIA PEDIATRIE** (14 martie)
a) Cardiopatia dilatativă - Clinica I-a Pediatrie
b) IRC de cauză obstructivă - Clinica a IV-a Pediatrie
c) Miastenie juvenilă - Clinica a V-a Pediatrie

4. **SECŢIA GASTROENTEROLOGIE** (19 martie)
a) Semnificaţia fierului seric crescut în hepatopatiile cronice
Dr. Camelia Cojocaru, Dr. Anca Trifan
b) Evoluţia spasmului difuz esofagian spre acalazie - o realitate ?
Dr. C. Sfarti, Dr. Anca Trifan

5. **SECŢIA PEDIATRIE** (21 martie)
a) Malformaţii congenitale de cord cianogen - Clinica I-a Pediatrie
b) Boală Gaucher - Clinica a-II-a Pediatrie
c) Sindrom Griscelli asociat cu hipotiroidism congenital - Clinica a IV-a Pediatrie

6. **SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (22 martie)**
a) Particularităţi clinice şi biologice ale steatozei hepatice - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. St. Leica
b) Relaţia obezitate, hipertensiune arterială esenţială, hiperinsulinism - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Elena Lungu
c) Lupus eritematos diseminat
Dr. Elena Strobescu, Dr. Anca Ignat
d) Prestarium - un real progres în tratamentul insuficienţei cardiace
Otilia Teodorescu - reprezentant firma Les Laboratoires Servier

6. **SECŢIA PEDIATRIE** (29 martie)
a) Particularităţi anatomice şi funcţionale ale rinichiului la copil - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Agatha Popa Andronache
b) Fiziopatologia tulburărilor hemodinamice în unele afecţiuni cardiace şi extracardiace cu impact asupra funcţiei ventricolului stâng - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Georgiana Russu

7. **SECŢIA CHIRURGIE** (29 martie)
a) Posibilităţi actuale de diagnostic şi tratament în tulburările primare ale motilităţii faringo-esofagiene, esofagiene şi esofago-gastrice
Dr. M. Păcurariu
b) Splenectomia în experienţa Clinicii I-a Chirurgie
Prof. Dr. C. Pleşa, Dr. R. Moldovanu, Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Conf. Dr. D. Niculescu, Dr. Elena Cotea, Dr. C.N. Neacşu
c) Recurenţa loco-regională în tumorile maligne de sîn
Conf. Dr. C. Diaconu, Prof. Dr. Cr. Dragomir, Dr. Ludmila Ştirbu
d) Limfangiom chistic în micul replipon - probleme de diagnostic
Conf. Dr. Cristina Dăscălescu, Dr. R. Dănilă, Dr. C. Pleşca, Dr. Lidia Andreescu

8. **SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (30 martie)
a) Factori de risc în bolile cardiovasculare - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Th. Panagiotis
b) Importanţa sărurilor minerale în protecţia bolilor vasculare - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Th. Panagiotis
c) Date actuale din epidemiologia astmului bronşic la nivel mondial şi în România - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. Letiţia Doina Duceac
d) Particularităţi ale factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare la populaţia rurală. Metode de studiu - referat în cadrul tezei de doctorat
Dr. T. Cocioabă

DE LA COLEGIUL MEDICILOR

Colegiul Medicilor Iaşi organizat în baza Legii 74/1995, privind exercitarea profesiunii de medic, înfiinţarea, organizarea şi funcţionarea Colegiului Medicilor din România, ca persoană juridică de drept public, are ca principal obiect de activitate apărarea, controlul şi supravegherea exercitării profesiunii de medic, aplicarea legilor şi regulamentelor care organizează şi reglementează exerciţiul profesiei.

Colegiul Medicilor Iaşi este autonom în raport cu orice autoritate publică sau persoană juridică de drept privat şi îşi exercită atribuţiile fără posibilitatea vreunei imixtiuni şi cu respectarea tuturor prevederilor din Regulamentul de organizare şi funcţionare.

Colegiul Medicilor Iaşi are o strategie clară în baza căreia, în limita legii şi a regulamentului de funcţionare, delimitează responsabilităţile şi creionează obiectivele principale. În această idee, C.M. Iaşi are un departament specializat în studii şi strategii de dezvoltare care elaborează obiective strategice, programe şi proiecte de dezvoltare şi restructurare, planifică realizarea programelor de sănătate, naţionale şi locale, realizează şi monitorizează proiecte în diferite domenii.

Departamentul Profesional Ştiinţific al C.M. Iaşi are printre obiectivele sale dezvoltarea programului de Educaţie Medicală Continuă (E.M.C.) Acest program, prin structura şi temele abordate, încearcă să răspundă nevoilor şi obiectivelor educaţionale. Colegiul Medicilor Iaşi susţine ideea revizuirii sistemului de punctaj (credite profesionale) necesar reacreditării periodice a medicilor (la 5 ani), evaluarea calităţii activităţii medicale în colaborare cu societăţile ştiinţifice de specialitate, urmând a răspunde mai bine formelor şi modalităţilor de E.M.C.

Departamentul de Jurisdicţie Profesională şi Litigii al Colegiului Medicilor soluţionează cauzele disciplinare şi aplică atunci când se impune sancţiuni disciplinare. Judecarea cazurilor ce constituie abatere disciplinară se face în temeiul cadrului legal, a Regulamentului de Organizare şi Funcţionare al C.M.R., a Codului de deontologie medicală adoptat de catre Adunarea Generală a Colegiului Medicilor din România, a regulamentelor de ordine internă a unităţilor medico - sanitare şi a fişei postului, asigurându-se o înaltă moralitate profesională în rândurile corpului medical.

Actuala legislatură a analizat şi soluţionat 112 de cazuri din care 23 de cazuri au fost soluţionate prin decizii ale Consiliului Judeţean al C.M.I.

Ca activităţi în beneficiul comunităţii medicale, CMI stimulează crearea unui sistem informaţional. În acest sens Consiliul Judeţean al C.M.I. a hotărât ca CMI să finanţeze integral, începând cu aprilie 2001, Proiectul „INTERNETUL MEDICAL".

Derularea acestui proiect asigură gratuitatea accesului medicilor la Internet. Colegiul Medicilor Iaşi doreşte ca acest proiect să devină un punct de referinţă în procesul de informare a membrilor săi, să ducă la realizarea unei comunităţi informaţionale medicale în sensul ridicării nivelului profesional şi prin accesarea informaţiilor medicale de ultimă oră pe care doar Internetul o poate oferi.

Începând cu ianuarie 2000 C.M.I. a acordat numeroase ajutoare sociale, a finanţat reviste, publicaţii medicale, proiecte („Internetul Medical" şi „Profesionalizarea Educaţiei Medicale Continue") şi diverse manifestări ştiinţifice organizate de membrii săi, în valoare totală de peste 500 milioane lei.

Pentru că *„În orice artă sau ştiinţă, EXCELENŢA este, în timp, onorată"*, Colegiul Medicilor Iaşi, în decembrie 2000, a acordat **20 DIPLOME DE EXCELENŢĂ** unor marcante personalităţi ale vieţii medicale ieşene. A sărbătorit astfel prin domniile lor *„ONOAREA - averea celor aleşi - clădită pe muncă, generozitate, dăruire, talent şi sârguinţă, modestie şi virtute".*

Latura spirituală a preocupărilor C.M.I. este reflectată de sprijinul moral şi material acordat pentru repararea Bisericii „Sf. Pantelimon" pe care generozitatea Arhiepiscopiei Iaşilor, prin I.P.S. Daniel, Mitropolitul Moldovei şi Bucovinei a reatribuit-o breslei medicilor, după o veche tradiţie medievală în care fiecare profesiune îşi afirmă prestigiul nu numai prin rigori profesionale, dar şi prin construcţia şi întreţinerea unei Biserici sau a unui turn de apărare a Cetăţii.

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei nu vor fi acceptate.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico--Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării articolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi: lucrări originale (6 pagini); referate generale (8 pagini); cazuri clinice (4 pagini); editoriale, note (3 pagini); recenzii etc. (1 pagină)

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate *în rezumat*. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale, Sediul S.M.N. Iaşi (B^{dul} Independenţei nr. 16). Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel:

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE scrise cu capitale, bold, necentrate
DISCUŢII ŞI CONCLUZII caractere de 10 pts
BIBLIOGRAFIE

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând, bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos:

Rezumatul:

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include: * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are principitated...

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Ele vor fi pe pagină separată, la sfârşitul lucrării, cu borderou de însoţire.

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG);
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR etc.).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului:

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului:

TABELUL III — capitale, 10 pts
Date analitice comparative — bold, de rând, 10 pts

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei:

Revistă:

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal Lett*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte:

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, Gooding K.M., Kirkland J.J., eds., Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte:

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in *Handbook of Endocrine Research Techniques*, C.G. Scanes, edit., Academic Press, Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel.: (032) 230323; Fax: (032) 230485